Krickau 189

Lane Medical Library

Ueber die Momente, welche die Abschwächung u. Zunahme der Virulenz pathogener Bakterien bedingen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe,

welche

nebst beigefügten Thesen

mit Zustimmung der Hohen Medicinischen Fakultät

der Königl. Universität zu Greifswald

am

Sonnabend, den 18. Juli 1896

Mittags 1 Uhr

öffentlich verteidigen wird

Bernhard Krickau,

prakt. Arzt aus Zirke a. W.

Opponenten:

Herr Triepcke, prakt. Arzt,
Herr Drd. Muck, cand. med.
Herr Röhl, cand. med.

Greifswald.

Druck von Julius Abel.

1896.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154003_0154

Dem Andenken

seiner unvergesslichen Mutter,

seinem lieben Vater

und seiner Pathe

Frau Geheimrat Manskopf

geb. **v. Sander** in Frankfurt a. M.

in Liebe und Verehrung

gewidmet

vom

Verfasser.

Angeregt durch meine Beschäftigung im hygienischen Institute der Königl. Universität Greifswald, habe ich es unternommen, in der nachfolgenden Dissertation eine Uebersicht über den heutigen Stand der Virulenzfrage pathogener Bakterien zu geben.

Ist das Material aus eigenen Beobachtungen auch nur gering, so glaube ich doch mit der nachfolgenden Arbeit, die einen schnellen Ueberblick über die Frage von der Abnahme resp. Erhöhung der Virulenz pathogener Bakterien ermöglicht, einigen Nutzen zu stiften.

Das Material, welches ich in der Arbeit benutze, ist in der riesengrossen bakteriologischen Litteratur weit zerstreut. Seit Pasteurs Entdeckung von der Abschwächung der Virulenz pathogener Bakterien durchzieht der Beweis der Virulenzveränderung pathogener Bakterien wie ein roter Faden viele neuzeitliche Forschungen über die Biologie der Microorganismen. Die Zahl der Arbeiten, die sich ausschliesslich mit diesem Gegenstande beschäftigt haben, ist nicht so gross, wie man annehmen könnte, ein sehr grosser Teil des einschlägigen Materiales ist als gelegentliche Beobachtung nur in Form beiläufiger Bemerkungen niedergelegt.

Diese zu sammeln war oft mit Schwierigkeiten verknüpft. Einmal waren diese Bemerkungen, die für den Verfasser grössere Wichtigkeit nicht hatten, sehr kurz und unzulänglich und zweitens stand in sehr vielen Fällen, besonders da, wo es sich um ausländische Litteratur handelte,

nicht einmal das Original zur Verfügung und ein naturgemäss noch weniger ausreichendes Referat musste genügen.

Bereits im Jahre 1878 gelang es Buchner durch Züchtung auf künstlichen Nährböden abgeschwächte Milzbrandkulturen zu erreichen. Ihm selbst allerdings war der Akt der Abschwächung der Virulenz unbehannt, denn nach seiner Ansicht war es ihm gelungen, den Milzbrandbazillus in den unschädlichen Heubazillus umzuzüchten. Erst mit dem Eintritt Pasteurs in die Diskussion dieser Frage seit 1880 wurden allmählich eine solche Menge einschlägiger Thatsachen ermittelt, dass heute kein Zweifel mehr bestehen kann, dass die pathogenen Bakterien in ihren Wirkungen gesteigert, andererseits bis zur Unwirksamkeit herabgesetzt werden können. Ebenso ist die Kenntnis der Einflüsse, welche diese „Abschwächung", diesen Verlust der Virulenz ursprünglich pathogener Bakterien herbeiführen können, eine umfassendere geworden.

Die Fortschritte in der vorliegenden Frage während der letzten Jahre stehen in sehr innigen Zusammenhange mit der Immunitätsfrage und den Schutzimpfungen.

Bekanntlich wird seit fast hundert Jahren die von Jenner entdeckte Schutzimpfung mit Kuhpockenlymphe gegen die bösartige Menschenpocke geübt. Durch Ueberimpfung von Krankheitsstoff aus dem kranken Tiere auf den Menschen wird bei diesem eine gutartige Erkrankung erzielt, deren Ueberstehen das geimpfte Individuum vor der Infektion mit den bösartigen Menschenpocken schützt. Es handelt sich hierbei um eine rein empierische Sache. Eine Erklärung der hundertjährigen Erfahrung, dass, — von einigen sehr seltenen Fällen abgesehen — der Mensch von den sogenannten Infektionskrankheiten, Scharlach, Masern, Pocken, nur einmal befallen wird, vermochte auch Jenners berühmte Entdeckung nicht zu liefern und ebensowenig

eine grosse Anzahl Forschungen, die im Anschluss daran entstanden.

Endlich schienen die Bemühungen von Erfolg gekrönt.

Im Jahre 1880 am 10. Februar veröffentlichte der berühmte französische Bakteriologe Pasteur in der Sitzung der Académie de mèdicine eine Reihe interessanter Beobachtungen, die eine Infektionskrankheit, le choléra des poules, betrafen. — Es war ihm gelungen, Hühnern durch Einimpfung gutartiger Microorganismen in gleicher Weise, wie dies durch die Vaccine beim Menschen geschieht, eine lokale Erkrankung hervorzurufen, die in Genesung ausgeht, und dann die Hühner für spätere Infektion mit dem wirksamen Choleramaterial unempfänglich macht. Für uns sind in diesem Falle seine Angaben über das Verhältnis der gutartigen zu den bösartigen Microorganismen von besonderer Wichtigkeit, Angaben, die er erst in einer späteren Sitzung derselben Académie veröffentlichte: Beide Microorganismen sind identisch, nur hat der erstere seine Virulenz durch ein in der Hand des Experimentators liegendes Verfahren eingebüsst.

Dieses Verfahren war sehr einfach. Man lässt die künstlichen Kulturen der Hühnercholerabakterien bei Luftzutritt lange Zeit, eine Reihe von Monaten — Pasteur giebt bis zu 10 Monaten an — sich selbst überlassen stehen und es tritt nun das merkwürdige Ereignis ein, dass durch das längere Stehen die vorher so virulenten Bakterien nach und nach an ihrer Giftigkeit für den Organismus der Hühner verlieren, in ihrer Virulenz abgeschwächt werden. Allerdings tritt die Abschwächung der Virulenz nicht bei allen Kulturen gleichmässig ein; bei einigen schnell, bei anderen erst nach längerer Zeit.

Alle Stadien der Abschwächung kann man durch Impfungen genau kontrollieren und zugleich auf neuem Nähr-

boden weiterzüchten und so Varietäten von Microben von verschiedener Giftigkeit herstellen. —

Das abschwächende Agens ist der Sauerstoff der Luft, was Pasteur dadurch zu beweisen sucht, dass er kleine Röhrchen mit Culturflüssigkeit füllte, zuschmolz und 10 Monate unberührt stehen liess. Nach dieser Zeit geöffnet war die Virulenz völlig erhalten.

In neuerer Zeit sind andere Ansichten über diese Art der Abschwächung bezw. die sie bedingenden Einflüsse geltend geworden, wie auseinandergesetzt werden wird.

Jedenfalls hatte Pasteur hiermit die hochinteressante Entdeckung gemacht, dass die Microorganismen der Hühnercholera unter bestimmten Bedingungen an ihrer Virulenz in mehr oder minder weiterem Umfange Einbusse erleiden, ohne in ihren sonstigen biologischen und morphologischen Eigenschaften verändert zu sein. —

In derselben Zeit veröffentlichte Toussaint, Professor der Physiologie an der Veterinärschule zu Toulouse, eine Schutzimpfung gegen Milzbrand, die ebenfalls darauf beruhte, durch abgeschwächte Milzbrandbakterien gegen Milzbrand eine Immunität zu schaffen.

Dass sich an diese Entdeckungen die grössten Hoffnungen knüpften, war natürlich. Mit einem Male schien das langgesuchte Verhältnis zwischen Variola und Vaccine klar gestellt. Leider haben sich diese grossen Hoffnungen nicht erfüllt. Die exakten Forschungen, besonders deutscher Gelehrter, haben gezeigt, dass die Hoffnungen zu hoch gespannt gewesen sind. Auf den Verlauf der Immunisierungsversuche einzugehen, ist hier nicht möglich. Ich wende mich daher zu der Aufgabe, indem ich mit den Abschwächungsversuchen beim Milzbrandbazillus beginne.

I. Milzbrand.

Kurz nach den Versuchen Pasteurs betreffend die Abschwächung der Hühnercholerabakterien veröffentlichte

Toussaint[1][2] ein Verfahren zur Abschwächung der Virulenz der Milzbrandbazillen, indem er defibriniertes Milzbrandblut durch 10 Minuten auf 55° C. erwärmte. Toussaint selbst glaubte, dass damit die Milzbrandbazillen getötet würden; die Kenntnis der Abschwächung der Virulenz pathogener Bakterien fehlte ihm. Erst Pasteur[3][4][5] erkannte, dass keine Abtötung, sondern nur ein Verlust in der Virulenz der Milzbrandbazillen auf diese Weise erzielt werde. Er und seine Mitarbeiter Chamberland und Roux hatten gefunden, dass die Toussaint'sche Abschwächungsmethode keine sicheren Resultate lieferte. Einmal wurden die Milzbrandbazillen sehr leicht abgetötet und zweitens war die Abschwächung eine sehr ungleichmässige. Sie züchteten nun Milzbrandkulturen in einer Temperatur von 42°—43° C. und erreichten eine vollkommene Abschwächung: Eine Kultur, die 12 Tage bei 42° gestanden hatte, tötete erwachsene Meerschweinchen nicht mehr, eine solche von 31 Tagen tötete nur noch Mäuse, mit 43 Tagen trat ein völliger Verlust der Virulenz ein. Noch längere Zeit bei 43° gehalten, starben die Bazillen ab. Von den auf diese Weise abgeschwächten Bazillen überimpfte Pasteur nun auf neue Bouillon und fand, dass bei Brüttemperatur die Bazillen zu neuen Kolonien auswachsen und diese den genauen Grad der Abschwächung des betreffenden Ausgangsmateriales zeigen. Auch bei diesen Versuchen glaubte Pasteur den Sauerstoff als abschwächendes Agens annehmen zu müssen. Die Einwirkung der höheren Temperatur zog er nur in soweit in Anrechnung, als dieselbe die Bildung von Sporen verhindere und dem Sauerstoff eine langdauernde Einwirkung auf die vegetativen Formen des Milzbrandes ermögliche.

Bald nach Pasteur gab Chauveau[6] ein Verfahren heraus, welches im Prinzipe dem vorigen gleicht. Er hatte festzustellen versucht, ob der Sauerstoff der Luft oder die

höhere Temperatur die Abschwächung der Virulenz herbeiführten und bekannte sich bereits damals zu der von den den deutschen Autoren Koch-Gaffky-Löffler später als feststehend bewiesenen Thatsache, dass die Wärme das abschwächende Agens sei. Er fand[7]) bei der Nachprüfung der Toussaint'schen Methode, dass bei kurz andauernder Erwärmung, wo der Einfluss des Sauerstoffes durch die Kürze der Zeit belanglos ist, eine thatsächliche Abschwächung stattfindet, nur müsse die Erwärmung eine durchaus gleichmässige sein. Als geeignete Temperatur giebt auch er Grade zwischen 50^0—55^0 an. Bei weiteren Versuchen verwendete derselbe Autor[8]) ebenfalls die höhere Temperatur zur Abschwächung der Virulenz. Er liess frisches Milzbrandblut in kleinen Kolben, die mit Hühnerbouillon beschickt waren, ausgesät bei einer Temperatur von 42^0 bis 43^0 C. durch 20 Stunden hindurch und erreichte dadurch zunächst ein üppiges Wachstum ohne Sporenbildung. Darauf werden die Kölbchen 1—3 Stunden lang auf 47^0 erhitzt, und damit eine völlige Abschwächung erreicht. Milzbrandkulturen auf diese Weise gezüchtet und 2 Stunden lang auf 47^0 erwärmt, sind meistens schon so abgeschwächt, dass sie für Meerschweinchen nicht mehr pathogen sind. Interessant sind auch Chauveau's vergleichende Versuche mit Sporen solcher abgeschwächten Kulturen und Sporen virulenter Kulturen. Es zeigte sich, dass eine mehrstündige Temperatureinwirkung von 80^0 anf die Sporen des abgeschwächten Materiales diese noch erheblich weiter in ihrer Virulenz abschwächt, wie daraus erwachsene Kulturen zeigten, während die virulenten Sporen keinerlei Einbusse an ihrer Virulenz erlitten. Völlige Klarheit in diesen Experimenten schufen aber erst die genauen Forschungen von Koch im Verein mit Gaffky und Löffler[9]). Sie prüften die Pasteur'schen Versuche nach und fanden die Thatsache, dass virulenter Milzbrand durch Wachstum zwischen

42° und 43° C. physiologisch unwirksam wird, bestätigt. — Weil diese Versuche in deutlichster Weise zeigen, dass hier die höhere Temperatur, nicht der Sauerstoff eine Abschwächung in der Virulenz der Bakterien hervorruft, und weil sie zuerst die höhere Temperatur als mächtiges, abschwächendes Agens erkennen lassen, so sei es verstattet, etwas genauer auf dieselben einzugehen.

Details und nähere Angaben, besonders Kennzeichen, die für die Bestimmung der Virulenz massgebend wären, hatten Pasteur und seine Mitarbeiter in ihren citierten Arbeiten nicht angegeben, sondern nur bemerkt, dass Milzbrand, zwischen 42° und 43° gewachsen, im Durchschnitt nach 3 Wochen so abgeschwächt sei, dass er für ganz junge Mäuse nicht mehr pathogen sei, während seine Wachstumsenergie dieselbe geblieben sei.

Bei den Versuchen, die die obengenannten drei Autoren im kaiserlichen Gesundheitsamte anstellten, wurde als Ausgangsmaterial getrocknetes, 5 Jahre altes, sporenhaltiges Milzbrandblut von ausserordentlicher Virulenz benutzt. Mit ganz geringen Mengen wurden Mäuse geimpft, von deren Milz dann unter allen Cautelen eine geringe Menge in Erlenmeyer'sche Kölbchen gebracht wurde, die mit 20 ccm einer durch kohlensaures Natron neutralisierten Hühnerbouillon beschickt waren. Nach der Aussaat wurden die Kölbchen in den Brutapparat, der zwischen 42° und 43° C. hatte, gebracht.

Gemäss der Pasteur'schen Angaben wurde erst mit dem 18. Tage mit der Entnahme der Proben begonnen. Aus allen 4 Gläsern, die beschickt waren, wurden alle 2 Tage je zwei junge Mäuse geimpft, und eine übersichtliche Tabelle zeigt nun, dass die von Pasteur gefundene Thatsache, dass ein virulenter Milzbrand durch Wachstum zwischen 42° und 43° physiologisch unwirksam wird, ohne seine Wachstumfähigkeit einzubüssen, als erwiesen betrachtet

werden muss. Aus allen 3 Gläsern — No. II. war von Anfang an verunreinigt — wuchsen Aussaaten auch dann noch, als nach der Impfung Mäuse nicht mehr starben. Obwohl für alle Gläser die Vorbedingungen dieselben waren, so ist der Eintritt der Abschwächung doch ein sehr verschiedener: Die Kulturen aus Glas I. waren bereits am 18. Tage soweit abgeschwächt, dass Mäuse nicht mehr getötet wurden, während dieser Punkt bei Glas III. erst am 22. und bei Glas IV. sogar erst am 27. Tage erreicht war.

An dieses fundamentale Ergebnis reihen sich noch andere nicht minder wichtige Thatsachen an. Es ist nach den Versuchen die successive Virulenzabnahme der behandelten Kulturen dadurch sehr leicht zu verfolgen, dass je nach dem Grade der Abschwächung zunächst Kaninchen, dann alte, dann junge Meerschweinchen, schliesslich selbst Mäuse nicht mehr durch Impfung aus den abgeschwächten Kulturen getötet werden können. —

Schliesslich, und das ist das hauptsächlichste Ergebnis dieser Versuche, wurde als abschwächendes Agens im Gegensatz zu Pasteur's Ansicht die erhöhte Temperatur erkannt, denn schon die geringsten Temperaturschwankungen können den zeitlichen Verlauf der Abschächung wesentlich verlangsamen oder beschleunigen. Mit steigender Temperatur geht auch die Abschwächung schneller vor sich. Bei 42,5° C. sind 3—4 Wochen zur völligen Abschwächung nötig, bei 43—45° wenige Stunden, bei 50 53° sind sogar nur einige Minuten nötig, um die Abschwächung der Virulenz zu erreichen.

Ein prinzipieller Unterschied zwischen Toussaint und Pasteur ist also nicht vorhanden. Die Differenz liegt nur in der verschiedenen Höhe der zur Abschwächung benutzten Temperaturgrade.

Dies sind die grundlegenden Arbeiten. Die Genauigkeit der Koch'schen Experimente liessen Zweifel nicht mehr aufkommen. Eine Bestätigung der Thatsachen gab Smirnow[10]) als Mitarbeiter Flügge's in Breslau. Er wandte zur Abschwächung der Milzbrandbazillen zuerst die Toussaint-Chauveau'sche Methode der kurz dauernden Erwärmung an. Von der Milz einer soeben an Milzbrand verendeten Maus legte Smirnow Aufschwemmungen in Hühner- und Rinderbouillon an. Mit dieser Aufschwemmung werden sehr dünne Glasröhrchen gefüllt, beide Enden zugeschmolzen und im Wasserbade auf 50° erwärmt. Zu verschiedenen Zeiträumen werden die Röhrchen herausgenommen und sofort im kalten Wasserbade abgekühlt. Die Zeit der Entnahme liegt zwischen 10—35 Minuten. Aus den Röhrchen werden direkt Versuche angestellt und zur Controlle Impfungen mit nicht erwärmter Aufschwemmung derselben Provenienz angestellt: Die mit virulentem Material geimpften Mäuse gingen nach 16—28 Stunden zu Grunde. Hatte die Erwärmung 10—15 Minuten eingewirkt, so zeigte sich bereits eine deutliche Abschwächung der Virulenz. Mäuse mit einer 15 Minuten lang erwärmten Aufschwämmung geimpft, starben erst nach 40 Stunden bis 4 Tagen. Die weiteren Versuche ergaben, dass eine 30—35 Minuten lange Erwärmung auf 50° eine haltbare Abschwächung schafft.

Ferner prüfte Smirnow die Pasteur-Koch'sche Methode der langdauernden Erwärmung auf 42,5° nach. Die Versuche bestätigten auf das Genauste die Angaben der obigen Autoren. — Smirnow stellte auf diese Weise abgeschwächte Kulturen von 16—18 Tagen her, die Kaninchen nicht mehr, dagegen Mäuse in ungefähr 60 Stunden töteten. Eine Kultur von 30 Stunden tötete Mäuse erst nach 4—5 Tagen. Eine 35 Tage alte Kultur war völlig abgeschwächt und tötete selbst Mäuse nicht mehr. Den erhaltenen Virulenzgrad bewahrten die Kulturen trotz vielfacher Uebertragungen

auf neue Nährböden durch viele Generationen. Sporen solcher abgeschwächten Kulturen, die getrocknet aufbewahrt wurden, wuchsen nach Monaten zu Kulturen aus, die dieselben Eigenschaften zeigten, d. h. völlig unvirulent waren.

Den Einfluss sehr niederer Temperaturen auf die Virulenz der Milzbrandbacillen hat neuerdings Const. Klepzoff[11]) in Moskau genau untersucht und gefunden, dass bei einer Temperatur von —10° C. im Laufe von 24 Tagen eine deutliche Abschwächung der Virulenz zu beobachten ist, welchen Befund er durch Tierversuche festlegt.

Aber nicht allein durch Einwirkung höherer und niederer Temperaturen ist die Abschwächung der Virulenz der pathogenen Bakterien erreicht worden. Die Zahl der diesen Vorgang begünstigenden Einflüsse ist eine grosse. Nächst der Temperatur sind es besonders die chemischen Agentien, die hierbei in Betracht zu ziehen sind.

Toussaint[12]) hatte die — seiner Meinung nach — Abtötung der Milzbrandbazillen dadurch erreicht, dass er zu dem virulenten Milzbrandblute Carbolsäure bis zum 1% Gehalte der Mischung hinzusetzte. In Wirklichkeit hatte er dadurch eine Abschwächung erhalten.

Einen sehr wichtigen Fortschritt auf diesem Gebiete machten Chamberland und Roux[13]). Sie fanden,

1. dass Milzbrandbazillen in einer Bouillon, die im Verhältniss 600—800 : 1 mit Carbolsäure versetzt war, sich allerdings ohne Sporenbildung vermehrten. Nach 12tägigem Wachstum waren Bacillen, die auf diese Weise gezüchtet wurden, für Kaninchen noch virulent; 21tägiges Wachstum in dieser Bouillon hatte die Milzbrandbazillen in ihrer Virulenz soweit abgeschwächt, dass sie Meerschweinchen nicht mehr töteten. Diese Resultate werden neuerdings bestätigt durch Surmont und Arnould[14]).

2. Doppelchromsaures Kali im Verhältnis 1 : 2000—5000 der Nährbouillon zugesetzt, gestattet ebenfalls den Milz-

brandbazillen Vermehrung ohne Sporenbildung. Schon nach 10 Tagen aber war die Virulenz so weit abgeschwächt, dass Hammel nicht mehr getötet wurden. Der einmal erhaltene Virulenzgrad geht von Generation zu Generation weiter.

In einer weiteren Arbeit schlagen dieselben Autoren[15]) ein anderes Verfahren ein. Auf Milzbrandsporen liessen sie 8—10 Tage lang 2% Schwefelsäure einwirken, übertrugen dieselben in Nährbouillon, worin die Sporen zu Kulturen auswuchsen. Diese aus derartig behandelten Sporen hervorgegangenen Kulturen erwiesen sich als so abgeschwächt, dass Kaninchen und Meerschweinchen nicht mehr getötet wurden.

Besonderes Interesse musste es natürlich erregen, in Kenntnis zu bringen, welchen Einfluss unsere heutigen bekanntesten Antiseptika, Jodoform und Sublimat, auf die Virulenz der pathogenen Bakterien ausüben. Auch über den Einfluss dieser Agentien auf die Virulenz des Milzbrandbazillus liegen beachtenswerte Resultate vor.

Neisser[16]) stellte, um den Einfluss des Jodoforms auf die pathogene Wirkung des Milzbrandbazillus zu erfahren, zweierlei verschiedene Versuche an:

1. Er brachte Organteile von eben an Milzbrand verendeten Tieren mit Jodoform zusammen in eine Hauttasche und fand, dass diese Tiere viel langsamer zu Grunde gehen, als die zur Controlle mit reinem virulenten Milzbrande ohne Jodoformzusatz geeimpften. Oft überstehen die ersteren auch die Krankheit. Verwendet man Milzbrandblut oder oder Milzbrandkulturen, so sind die Resultate ähnliche, aber weniger konstante. Es scheint hierbei neben der Abschwächung der Virulenz auch eine Wachstumsbehinderung der Milzbrandbazillen an der Impfstelle stattzufinden.

2. Deutlicher sind die Versuche, bei denen er mit Milzbrandkulturen operierte, die ausserhalb des Körpers unter

dem Einfluss von Jodoform gestanden hatten, „jodoformiert" waren. Es geschah dies, indem die Kulturen entweder mit Jodoform überstreut wurden, oder die Bouillon mit Jodoform gemischt wurde. Auf diese Weise behandelte Kulturen töteten Tiere nach einer Einwirkungszeit von 18—25 Stunden schon erheblich später, — bis zu 48 Stunden — als nicht jodoformierte.

Ebenfalls die Einwirkung des Jodoforms auf die Virulenz der Milzbrandbazillen prüfte Senger[17]) durch zahlreiche Versuche, die er an den für Milzbrand sehr empfänglichen Mäusen anstellte. Er mischte eine fast ganz verflüssigte Milzbrandgelatinekultur mit ca. 1½ gr Jodoform. Vor der Mischung wurde die Kultur auf ihre Virulenz erprobt und nun durch Impfungen an Mäusen der eventuelle Eintritt der Abschwächung beobachtet. Vom 5. Tage ab machte sich eine deutliche Abschwächung bemerkbar, zu erkennen durch längere Krankheitsdauer. Die Abschwächung sank schliesslich bis zur Unschädlichkeit für Mäuse. Zugleich untersuchte der Autor, ob etwa verschiedene Mengen dazu gefügten Jodoforms einen verschiedenen Einfluss auf die Virulenz der Milzbrandbazillen ausüben. Die Versuche ergaben, dass es gleichgiltig sei für die Abschwächung, ob mehr oder weniger Jodoform verwendet wurde.

Parallel damit untersuchte Senger auch die Einwirkung des Sublimates auf die Virulenz der Milzbrandkulturen in der Mischung 1 : 2000 und konstatierte eine sehr schnelle Virulenzabnahme, die nach kürzester Zeit bis zur Wirkungslosigkeit stieg.

In sehr genauer Weise ist die Einwirkung des Sublimates auf Milzbrandsporen von Dr. Geppert[18]) geprüft worden. Aus einer grossen Zahl von Versuchsreihen ergab sich, dass bei ungefähr 20stündiger Desinfektion durch Sublimat in der Lösung 1 : 100 eine definitive Abschwächung sich einstellte. Auch konnte Geppert die

stufenweise Abschwächung dadurch konstatieren, dass Kaninchen nicht mehr getötet wurden, wenn Meerschweinchen noch starben, bis auch für diese die Virulenz erlosch. —

Basierend auf Versuchen von P. Bert, dem es gelungen war, Milzbrandkulturen durch comprimierten Sauerstoff unter einem Druck von 20—40 Atmosphären rasch zum Absterben zu bringen, versuchte Wossnessenski[19]) nach diesem ganz neuen Prinzipe die Abschwächung der Virulenz der Milzbrandkulturen, also durch comprimierten Sauerstoff. Neben anderen interessanten, hier nicht zu erwähnenden Erscheinungen, fand er, dass Milzbrandbazillen bei 42^0—43^0 unter einem Druck von 3—6 Atmosphären in geringer Menge Bouillon gezüchtet nach 4—6 Tagen eine bedeutende Abnahme der Virulenz zeigen.

Chauveau[20]), der die Angaben des vorher genannten Autors nachprüfte, fand, dass sie richtig waren. Sein vorher sehr virulenter Milzbrand war auf diese Weise so weit abgeschwächt, dass er Hammel nicht mehr tötete. Für Meerschweinchen war er noch virulent. Die auf diese Weise abgeschwächten Bazillen behalten ihren Virulenzgrad durch Generationen.

Während diese Versuche eine Combination von chemischen und physikalischen Einflüssen aufweisen, sollen nun die rein physikalischen Einflüsse, durch welche eine Abschwächung der Virulenz eintritt, hier Platz finden.

Arloing[21]) fand als neues abschwächendes Agens das Sonnenlicht: Milzbrandsporen, die einer mehrstündigen Beleuchtung durch das direkte Sonnenlicht ausgesetzt waren, gaben abgeschwächte Kulturen, was Roux[22]) bestätigte, der zugleich den Einwand zurückwies, dass die höhere Temperatur hier das abschwächende Agens sei, denn bei seinen Versuchen wurde die Temperatur von 39^0 nie überschritten. Nach Arloing besitzt das Sonnenlicht die Fähig-

keit, die Milzbrandkulturen ebenso sicher in eine Reihe von Vaccins umzuwandeln wie die Wärme, und er hält es für ein Abschwächungsmittel für viele andere pathogene Bakterien.

Pansini[23]) untersuchte die Einwirkung des Sonnenlichtes unter vielen anderen Bakterien auch auf die Milzbrandbazillen und fand Arloing's Angaben bestätigt. —

Ebenso bestätigten Santorini[24]) und Ward, Marschall[25]) diese Angaben.

Beim Ueberblick über alle bisher angeführten Methoden, die eine Abschwächung der Virulenz hervorgebracht haben, erkennt man sofort, dass die Resultate auf künstlichem Wege erreicht worden sind. Nach der Anschauung von Flügge-Fränkel, denen ich hier folge, steht dieser künstlichen Abschwächung eine natürliche gegenüber. —

Ueber Buchners Beobachtungen ist oben bereits gesprochen worden. Er hatte in der That durch langes Umzüchten der Milzbrandkulturen auf künstlichen Nährböden eine Virulenzabschwächung erreicht, wenn er auch etwas Anderes erreicht zu haben glaubte. Pane[26]) machte diese gelegentliche Beobachtung auch, dass der eine längere Zeit in Gelatinekulturen fortgezüchtete Milzbrand Kaninchen selbst in grossen Mengen nicht mehr tötete. Er suchte nun zu ermitteln, ob diese spontane Abschwächung auch bei virulentem Milzbrand unter denselben Verhältnissen stattfinde. Dieser virulente Milzbrand wurde auf neutraler oder schwach alkalischer Nährgelatine kultiviert und jeden Monat übertragen. Nach etwa fünfmonatlichem saprophytischem Wachstum war eine wesentliche Abschwächung noch nicht eingetreten. Nach weiteren 3 Monaten war dieselbe jedoch so weit gediehen, dass Meerschweinchen der Infektion nicht mehr erlagen. Der abgeschwächte Milzbrand glich in allen morphologischen und kulturellen Eigenschaften

völlig dem virulenten, nur das Säurebildungsvermögen war etwas vermindert. —

Ueber die Art dieser Abschwächung und die sie bedingenden Einflüsse ist eine Einigung noch nicht erzielt, ebenso wenig, wie über die folgende, die Abschwächung der Bazillen im Körper refractärer Tiere und durch deren Blut. —

Im Jahre 1884 hatte Grohmann[27]) durch einige Versuche, die er in seiner Dissertation unter Schmidt's (Dorpat) Leitung veröffentlichte, gefunden, dass Milzbrandbazillen nach der Einwirkung des gerinnenden Plasma's in ihrer Wirkung auf Kaninchen wesentlich geschwächt waren. Ihm gebührt sonach das Verdienst, in dieser Frage zuerst experimentell gearbeitet zu haben.

Metschnikoff[28]) fand, dass Milzbrandbazillen, die im Blute schutzgeimpfter, also refractärer Hammel, gewachsen waren, derartig abgeschwächt waren, dass von 14 jungen Kaninchen, die mit solchen Milzbrandbazillen geimpft waren, nur ein einziges starb. Im Blute der Hunde, eines gegen Milzbrand refraktären Tieres, hatten die Milzbrandbazillen keine Einbusse an ihrer Virulenz erlitten.

Aehnlich sind die Resultate, die Professor M. Ogata[29]) in Tokio zusammen mit einem seiner Schüler Jasuhara fand, als er die Einflüsse einiger Tierblutarten auf Milzbrandbazillen untersuchte. Nach seinen Untersuchungen hat das Blut milzbrandimmuner Tiere, Frosch, Hund, weisse Ratte, die Eigenschaft, nicht nur im Tierkörper selbst die Virulenz der Milzbrandbazillen abzuschwächen, sondern auch ausserhalb des Tierkörpers und vor allen Dingen im fremden, nicht immunen Tierkörper.

Roux und Metschnikoff[30]) bestätigen die Resultate in Bezug auf das Blut der Ratte.

Lubarsch[31]) gelang es, durch den Froschkörper die Milzbrandbazillen abzuschwächen. Er brachte Milz- und

Lungenstücke von Mäusen, die an Milzbrand verendet waren, in den Lymphsack von Fröschen, die bei einer Temperatur von 13 18° gehalten wurden. Die Frösche wurden in verschiedenen Zeitabschnitten bis zu 10 Tagen getötet. Bis zu diesem Tage erwiesen sich die Bazillen überall noch lebensfähig, dagegen hatten sie ihre Virulenz schon am 3. Tage teilweise oder gänzlich eingebüsst. Vom 6. Tage ab waren Impfungen, welche mit Kulturen, aus solchen Bazillen angelegt, vorgenommen wurden, selbst bei Mäusen völlig erfolglos.

In direktem Gegensatze zu diesen Ergebnissen stehen die Forschungen anderer Gelehrter, die für Milzbrandbazillen beim Durchgang durch den Körper refraktärer Tiere eine Steigerung der Virulenz erhalten haben wollen.

Was nun die Steigerung der Virulenz der Milzbrandbazillen bezw. die Rückkehr abgeschwächter Kulturen zur Virulenz und die sie bedingenden Einflüsse betrifft, so sind hier die Resultate viel weniger feste und sichere als bei der Abschwächung.

Pasteur[32]) hatte angegeben, dass der abgeschwächte Milzbrand zur Virulenz zurückkehre, wenn man ihn von einem neugebornen Meerschweinchen, welches ihm noch erliegt, auf ein eintägiges, von diesem auf ein zweitägiges und so fort verimpft. Versuche von Koch-Gaffky-Löffler[33]) ergaben ein negatives Resultat. Doch teilen sie zwei Fälle mit, wo eine Rückkehr der Virulenz durch das Ueberimpfen von Tier auf Tier stattgefunden hat.

Smirnow[34]) fand, dass, wenn man von den 10—15 Minuten lang auf 50° erwärmten Aufschwemmungen Kulturen anlegte, meistens schon in der ersten Generation Rückkehr der vollen Virulenz statthat. Nach Pane[35]) acquiriert der durch kulturelle Umzüchtung abgeschwächte Milzbrand bei der Passage durch den Körper junger Meerschweinchen seine ursprüngliche Virulenz gegen Meerschweinchen zurück.

Es darf, wie es den Anschein hat, eine gewisse Grenze in der Abschwächung nicht überschritten sein, und die abschwächenden Einflüsse dürfen nicht zu lange eingewirkt haben, um eine Rückkehr der Virulenz noch möglich zu machen. Hierher gehört auch die in der Arbeit von Koch-Gaffky-Löffler gemachte Bemerkung, dass die nach Toussaint's Verfahren abgeschwächten Milzbrandbazillen sehr schnell in weiteren Kulturen ihre Virulenz wiedererlangen, während die nach Pasteur gradatim erhaltene Virulenz sich in späteren Generationen, ja sogar in den Sporen erhält.

Roux[36]) sprach auf dem III. internationalen Congress für Hygiene und Dermographie zu London (10—17. August 1891) in seiner Rede über „Immunität, deren natürliches Vorkommen und künstliche Erzeugung" den Gedanken aus, dass bei allen Abschwächungsversuchen das Wesentliche sei, dass die Abschwächung langsam von statten gehe. Nur so könne eine erbliche Veränderung erzielt werden, während ohne diese Bedingung eine Rückkehr der abgeschwächten Bakterien zur Virulenz fast stets stattfinde.

Diese Ansicht vertritt auch Chauveau[37]). Nach ihm ist es nicht schwer, dem Milzbrandbazillus, dessen Virulenz abgeschwächt ist, seine volle Virulenz wieder zu verschaffen, sobald die Grenze noch nicht überschritten ist, die eine einfache Abschwächung von dem völligen Verluste der Virulenz trennt. Tötet der abgeschwächte Milzbrand noch Tiere, so braucht man ihn nur einige Male von Tier zu Tier überimpfen. Bald infiziert er weniger empfindliche Tiere, schliesslich gelangt er, stufenweise weiterschreitend, dahin, dass er Kaninchen und Hammel tötet.

Im Gegensatz zu den oben angezogenen Autoren, die im Körper oder durch das Blut refraktärer Tiere eine Abschwächung erzielt haben, führt Malm[38]) das Gegenteil an. Er impfte 7 Hunde subkutan mit Milzbrand; einer

starb. Von 17 Hunden, die intravenös infiziert waren, starben sieben. Die Prüfung der Virulenz der Milzbrandbazillen, zunächst aus dem lokalen Oedem, ergab stets eine Steigerung. Kaninchen damit inoculiert, starben durchschnittlich in 42 Stunden, Mäuse in 27–30 Stunden, während der gleiche Milzbrand vor der Passage die ersteren im Mittel nach 72 Stunden, die letzteren nach 36 Stunden getötet hatte. Ebenso zeigten die durch intravenöse Infektion auf Hunde übertragenen Milzbrandbazillen eine wesentliche Erhöhung der Virulenz. Auch beim Uebertragen auf künstlich immunisierte Kaninchen trat eine Steigerung der Virulenz ein. Weniger sicher und in diesem Sinne verwendbar scheinen die Resultate zu sein, die Tsiklinski[39]) bei seinen Arbeiten erreicht hat. Er stellte Versuche an Kaninchen, Mäusen, ebenso wie an Meerschweinchen, die er als refraktäre (?) Tiere bezeichnet, mit Milzbrand an. Bekanntermeise sind besonders die beiden letzten Tierspezies sehr empfindlich gegen Milzbrand, was ich hierbei besonders betonen zu müssen glaube. Der Autor fand nun, dass die ursprüngliche Virulenz bei der Wanderung durch den Körper einer oder mehrerer Mäuse zunimmt, aber in geringerem Masse als bei Kaninchen. Die Versuche können als Beweis für die Behauptung anderer Forscher, dass pathogene Bakterien bei der Wanderung durch refraktäre Tiere an Virulenz zunehmen, nicht angesehen werden. Einmal operierte Tsiklinski nicht mit refraktären Tieren und zweitens hat er den ursprünglichen Virulenzgrad des Milzbrandes nicht nachgeprüft und vielleicht mit abgeschwächtem Material gearbeitet. Dann würden seine Beobachtungen aber nur Beweiskraft für die oben bereits angeführten Arbeiten über Rückkehr der Virulenz haben.

Eine Steigerung der Virulenz der Milzbrandbazillen die auf ganz andere Weise hervorgerufen wird, fand

Roncali[40]), der mit einem sehr grossen Material nachweist, dass Milzbrand an Virulenz gewinnt, wenn er auf tetanustoxinhaltigen Nahrböden gezüchtet wird. Dieselbe Arbeit sei hier auch gleich für Bazillus typhi abdominalis, Vibrio cholerae, Bazillus Friedländer citiert, von denen abgeschwächte Kulturen auf tetanustoxinhaltigen Nährböden wieder vollvirulent wurden. Doch sei hier gleich auf den Schluss dieser Arbeit verwiesen, wo einiges über Mischinfektion gesagt ist.

Litteratur.

1. Toussaint: De l'immunité pour le charbon à la suite d'inoculation préventives. Compt. rend. 1880. T. 91. p. 135.
2. Toussaint: Note . . . . relative à un procédé pour la vaccination du mouton et du chien. Compt. rend. 1880. T. 91. p. 303.
3. Pasteur, Chamberland et Roux: Le vaccin du charbon. Compt. rend. T. 92. 1881. p. 666.
4. Dieselben: De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence. Compt. rend. 1881. T. 92. p. 429.
5. Dieselben: l. c. 3.
6. Chauveau: Du rôle de l'oxygène de l'air dans l'atténuation quasi instantanée des cultures virulentes par l'action de la chaleur. Compt. rend. 1883. T. 96. p. 678.
7. Derselbe: Étude expérimentale des conditions qui permettent de rendre usuel l'emploi de la méthode de M. Toussaint pour atténuer le virus charboneux et vacciner les espèces animales sujettes au sang du rat. Compt. rend. 1882. T. 94. p. 1694.
8. Derselbe: De l'atténuation directe et rapide des cultures virulentes par l'action de la chaleur. Compt. rend. 1883. T. 96. p. 553.
9. Koch-Gaffky-Löffler: Experimentelle Studien über die künstliche Abschwächung der Milzbrandbazillen etc. Mitteilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte 1884. B. II. S. 147 ff.
10. Smirnow: Ueber das Wesen der Abschwächung der pathogenen Bakterien. Zeitschrift für Hygiene 1888. B. IV. S. 231 ff.
11. Const. Klepzoff: Zur Frage über den Einfluss niederer Temperaturen auf die vegetativen Formen des Bazillus anthracis. Originalmitteilung. Centralbl. für Bact. u. Paras. 1895. Bd. XVII. S. 294.
12. Toussaint: l. c. 1.

13. Chamberland et Roux: Sur l'atténuation de la virulence de la bactéridie charbonneuse sous l'influence des substances antiseptiques. Compt. rend. 1883. T. 96. p. 1088.

14. Surmont et Arnould: Recherches sur la production du bacille du charbon asporogène. Annales de l'inst. Pasteur 1895. No. 1.

15. Dieselben: Sur l'atténuation de la bactéridie charbonneuse et de ses germes sous l'influence des substances antiseptiques. Compt. rend. 1883. T. 96. p. 1410.

16. Neisser: Zur Kenntnis der antibakteriellen Wirkung des Jodoforms. Virchow's Archiv 1887. B. 10. p. 281—312 und 381—425.

17. Senger: Ueber die Einwirkung des Jodoforms auf das Wachstum und die Virulenz der Milzbrandbazillen. Deutsche med. Wochenschrift 1887. No. 33 u. 34.

18. Geppert: Die Wirkung des Sublimates auf Milzbrandsporen. Deutsche med. Wochensch. 1891. No. 32.

19. Wossnessenski: Influence de l'oxygène sous pression angmentée sur la culture du bazillus anthracis. Compt. rend. 1884. T. 98. p. 314.

20. Chauveau: De l'atténuation des cultures virulentes par l'oxygène comprimé. Compt. rend. 1884. T. 98. p. 1232.

21. Arloing: Compt. rend. 1885. T. 100 u. T. 101 u. Archive de physiol. 1880.

22. Roux: Annales de l'Institut Pasteur 1887. T. I. No. 6.

23. Pansini: Rivista d'Igiene 1889.

24. Santorini, Westnik obschestwenoj Hygieni. 1891. August.

Anm: No. 23 u. 24, angegeben als Referate in der Ahhandlung von Th. Geisler: Zur Frage über die Wirkung des Lichtes auf Bakterien. Centralbl. für Bact. u. Parasitenk. 1892. B. XI. No. 6/7.

25. Ward Marschall: Experiments on the action of ligth du Bazillus anthracic. Communication made to the Royal Society 1892. Dez. Ref. Centralb. f. Bact. u. Paras. 1893. B. XIII. S. 568.

26. Pane: Sull'attenuazione della virulenza del bazillo charbonchio e modo di ripristinarla. Rivista clin. e terap. XIV. No. 6. p. 332. Ref. Centralbl. f. Bact. u. Par. 1893. B. XIII. S. 538.

27. Grohmann: Ueber Einwirkung des zellenfreien Blutplasma auf einige pflanzliche Microorganismen. Dorpat 1884.

28. Metschnikoff: Sur l'atténuation des bactéridies charbonneuses dans le sang des moutons refractaires. Annales de l'Inst. Pasteur B. I 1887. No. 1. p. 42.

29. Ogata-Jasuhara: Ref.: Löffler. Centralbl. für Bact. u. Paras. 1890. B. 8.

30. Roux et Metschnikoff: Sur la propriété bactéricide du saug de rat. Annales de l'Inst. Pasteur 1891. No. 8. p. 479.

31. Lubarsch: Ueber die Abschwächung der Milzbrandbazillen im Froschkörper. Fortschritte der Medizin. 1888. No. 4.

32. Pasteur l. c.

33. Koch-Gaffky-Löffler l. c.

34. Smirnow l. c.

35. Pane l. c.

36. Roux: Ueber Immunität, deren natürliches Vorkommen und künstliche Erzeugung. Centralbl. f. Bact. u. Par. 1891. B. X. S. 649. (Ref. III. inter. Congr. für Hyg. und Dermogr. zu London 1891.)

37. Chauveau: Les microbes ci devant pathogènes, en apparence, que la propriété de vegéter en dehors des milieux vivants, peuvent-ils recupérer leurs propriétés infectieuses primitives. Compt. rend. 1889. T. 107. p. 379—385.

38. Malm: Sur la virulence de la bactéridie charbonneuse après passage chez le chien et chez le lapin vacciné. Annales de l'Inst. Pasteur 1899. T. IV. No. 8. p. 520.

39. Tsiklinski: Recherches sur la virulence de la bactéridie. Annales de l'Inst. Pasteur. 1892. T. VI. No. 7.

40. Roucali: Dell' aziom del veleno del bazillus tetani associato coi prodotti di cultura di alcuni microorganismi patogeni e non patogeni. Bulletino della Società di Naturalisti a Napoli. Vol. VII. Anno VII. H. 1 u. 2. Ref.: Centralbl. f. Bact. u. Paras. 1895. B. XVII. S. 317.

II. Rauschbrand.

Bei der Abhandlung über Milzbrand habe ich mit der künstlichen Abschwächung begonnen, weil gerade diese Forschungen unsere Kenntnis von der Abschwächung der Virulenz pathogener Bakterien begründet haben. Von jetzt ab werde ich stets zuerst die eventuelle natürliche und erst in zweiter Linie die künstliche Abschwächung behandeln.

Schon derjenige Forscher, dem es zuerst gelungen ist, den Rauschbrandbazillus auf künstlichen Nährböden zu kultivieren, Kitasato[1]), beobachtete, dass Rauschbrandbouillonkulturen sehr schnell ihre Virulenz einbüssen und oft schon nach acht Tagen für Tiere nicht mehr infektiös sind, während sie ihre Lebensfähigkeit völlig bewahrt hatten. Bei öfterem Umimpfen auf neue Nährböden konnte dieser Virulenzverlust vermieden werden.

Leicht gelingt die künstliche Abschwächung.

Arloing, Cornevin, Thomas[2]) kamen bei ihren Untersuchungen über Immunisierung gegen Rauschbrand naturgemäss auch auf den Gedanken, durch künstlich abgeschwächtes Material einen Impfstoff zu Schutzimpfungen zu schaffen. Auch sie sahen bei ihren Kulturversuchen eine allmählige Abnahme der pathogenen Eigenschaften, beobachteten also ebenfalls natürliche Abschwächung.

Als sehr einfaches und zweckmässiges abschwächendes Agens erwies sich aber auch hier wieder die höhere Temperatur. Da sich durch Erfahrung ergeben hatte, dass das getrocknete Rauschbrandmaterial lange Zeit trocken aufgehoben werden kann und viel resistenzfähiger gegen Einflüsse aller Art ist, als das frische, feuchte Material, so trockneten die Autoren zunächst Rauschbrandfleisch oder dessen Saft bei 32°—35° und erhitzten nun einen Teil auf 100°—105°, einen anderen Teil (zu Nachimpfungen) auf 85° bis 90° 6 Stunden lang. Das hochvirulente Material hatte im ersten Falle seine Virulenz soweit eingebüsst, dass nur noch ganz junge Meerschweinchen infiziert werden konnten.

Sie modifizierten fernerhin ihre Versuche, indem sie frisches Virus, Muskelsaft, in zugeschmolzenen Glasröhren erwärmten und nach verschiedenen Zeitabschnitten mit je 5 Tropfen des so behandelten Rauschbrandmuskelsaftes

Meerschweinchen impften. Die successive Abnahme der Virulenz macht sich deutlich in der Verlängerung der Inkubations- und Krankheitsdauer bei den Impfversuchen geltend. Ich führe deshalb hier eine Tabelle an, die eine leichte Uebersicht gewährt. Meerschweinchen mit 5 Tropfen Rauschbrandmuskelsaft geimpft, der bei einer Temperatur von 65 °

15	Minuten lang gehalten war, starben entsprechend in	12
20		20
30		30
40		40
70		48 Stunden.

Frisches Virus, d. h. in feuchtem Zustande, wird bei Erwärmung auf 70° C nach zwei Stunden 20 Minuten, auf 80° C nach zwei Stunden und auf 100° C schon nach 20 Minuten völlig unvirulent.

Auch beobachteten die Autoren, dass die Virulenzgrade sich ganz eigentümlich abstufen, indem sich gezeigt hat, dass das Rauschbrandvirus bei 70° 1 Stunde lang erwärmt, kaum verändert ist. Nach 1 Stunde 35 Minuten langen Erwärmung tötet es zwar noch die meisten geimpften Tiere, aber seine Wirkung ist eine viel langsamere. Schon nach 10 weiteren Minuten ist seine Abschwächung so weit gediehen, dass seine Wirkung unsicher wird, bei Erwärmung von 2 Stunden 20 Minuten hat es, wie schon bemerkt, seine Virulenz verloren. —

Temperaturgrade zwischen 70°—100° C wirken also auf die Virulenz des Rauschbrandbazillus abschwächend ein, entsprechend der verschiedenen Höhe und Dauer der Einwirkung.

Ferner prüften die Autoren eine Anzahl Chemikalien auf ihre abschwächende Wirkung gegenüber dem Rauschbrandvirus und fanden, dass eine 48stündige Einwirkung verschiedener Chemikalien eine entschieden abschwächende

Wirkung auf die Virulenz der Rauschbrandbazillen hat. Welches die Chemikalien sind, und welcher Art die Abschwächung ist, giebt Kitt[3]) in seinem Referate, dem diese Angaben entnommen sind, nicht an; das Original stand leider nicht zur Verfügung.

Jedenfalls kann unter allen Umständen wie beim Milzbrandbazillus auch beim Rauschbrandbazillus eine Abschwächung durch chemische Agentien als sicher angenommen werden.

Genaue Untersuchungen über die Virulenzgrade des Rauschbrandbazillus, über die Tenacität des Virus gegenüber den verschiedensten schädigenden Einflüssen, Wärme, Licht und einiger Chemikalien hat di Mattei[4]) gemacht. Auch er bestätigte die Abschwächung der Virulenz durch verschiedene Einflüsse, besonders durch das Sonnenlicht, während selbst höheren Hitzegraden gegenüber sich nach seinen Untersuchungen das Rauschbrandvirus ziemlich widerstandsfähig erwies.

Kitt prüfte die Angaben der französischen Autoren betreffs der Abschwächung der Virulenz, sowie die weiter unten zu erörternden betreffs der Rückkehr der Virulenz nach und konnte sie bestätigen.

In einer weiteren Arbeit gelang es Kitt[5]) nachzuweisen, dass sich das Rauschbrandvirus durch strömende Wasserdämpf abschwächen liess. Auch ihn leitete dabei der Gedanke, zum Zwecke der Schutzimpfung ein abgeschwächtes Material zu finden: Gepulvertes, trocknes Rauchbrandfleisch wurde zunächst im Koch'schen Sterilisationsapparat sechs Stunden lang der konstanten Temperatur von 100° C ausgesetzt. Die naturgemässe Durchfeuchtung wurde durch 2tägigen Aufenthalt unter Glasglocken, unter denen zugleich, separat daneben gestellt, Chlorcalcium sich befand, entfernt, und es ergab sich, dass durch die Erhitzung im strömenden Wasserdampf das Rauschbrandvirus eine ähn-

liche physikalische Aenderung erfahren hatte, wie das trocken auf 95—105° erhitzte Schutzimpfungspulver: es war in seiner Virulenz abgeschwächt worden. Impfungen an Meerschweinchen mit 3,5—10 ctgr subkutan, sowie an Schafen mit 5, 10, 15 ctgr verursachten nur noch lokale Affektionen, und Kitt schliesst daraus mit Recht, dass das Rauschbrandvirus bis zu dem Grade abgeschwächt war, dass selbst Meerschweinchen nicht mehr getötet wurden.

Die 3 französischen Forscher und Kitt hatten zugleich bei ihren Versuchen über die Abschwächung den Vorgang der Rückkehr der Virulenz beobachtet und geprüft. Arloing, Cornevin, Thomas[6]) gingen von einem Rauschbrand aus, der so schwach war, dass gerade nur noch 1—3 Tage alte Meerschweinchen getötet wurden. Indem sie vom jüngsten beginnend successive auf ältere Meerschweinchen überimpften, konnten sie die Virulenz des ehemals abgeschwächten Rauschbrandmateriales wieder so weit steigern, dass erst alte Meerschweinchen, dann sogar Hammel tötlich infiziert wurden.

Ferner haben sie gezeigt, dass ganz abgeschwächter Rauschbrand durch Zusatz einer 20procentigen Milchsäurelösung in kürzester Zeit virulent gemacht werden kann. Auch dieses Faktum bestätigt Kitt[7]) Er hatte von zwei seiner abgeschwächten Rauschbrandmateriale eine Aufschwemmung hergestellt, sodann von jeder Aufschwemmung 2 ccm an je 2 Meerschweinchen subkutan verimpft. Den Rest von je 2 ccm vermischte er mit 3 Tropfen Milchsäure und verimpfte dies Gemisch nach 6stündigem Stehen ebenfalls auf je 2 Meerschweinchen in der Dosis von je 1 ccm. Die beiden ersten Meerschweinchen blieben am Leben, während die beiden letzten innerhalb 24 Stunden an typischem Rauschbrand eingingen. In seiner zweiten zitierten Arbeit giebt Kitt dasselbe Verfahren an. Dort impfte er zur Nachprobe einem Meerschweinchen 1 ccm Milchsäure

in die Schenkelmuskeln ein, worauf eine Nekrose der Gewebe im Bereiche der Impfstelle entsteht. Das Tier aber blieb relativ munter. Nocard und Roux[8]) bestätigten diese Angaben. Sie eruierten, dass durch Zusatz von Milchsäure, welche bei subkutaner Injektion die Gewebe örtlich alteriert, völlig abgeschwächten Rauschbrandsporen eine indirekte grössere Virulenz wiedergegeben werden kann.

An eine thatsächliche Erhöhung der Virulenz glauben Nocard und Roux, sowie Kitt, nicht, während Arloing und seine Mitarbeiter dies annehmen. Ich schliesse mich der Ansicht der drei ersten Autoren an: Die Gewebe werden durch die Milchsäure, wie aus dem Kitt'schen Versuche hervorgeht, stark angegriffen, so dass selbst die abgeschwächten Rauschbrandbazillen die Möglichkeit der Weiterentwicklung in dem bereits vorbereiteten Gewebe finden und dadurch eine Allgemeininfektion ermöglicht wird. Die chemische Substanz vertritt dieselbe Stelle, wie bei der sogenannten Mischinfektion der oder die mit einem wenig pathogenen Bakterium mitverimpften Bakterien, die auch nur dem abgeschwächten Bakterium durch ihre Stoffwechselprodukte die Möglichkeit gewähren, auf einem bereits alterierten Gewebe sich schnell zu vermehren und infektiös zu werden, denn nachdem sie festen Fuss gefasst haben, erholen sich dieselben schnell zu ihrer früheren Virulenz.

Auch für den Rauschbrandbazillus haben wir ein Beispiel der Mischinfektion. Roger[9]) konnte die natürliche Immunität von Kaninchen und Tauben gegen Rauschbrand überwinden, wenn er mit der Kultur von Rauschbrandbazillen gleichzeitig einen anderen Microorganismus verimpfte, sei es nun ein Saprophyt — Bazillus prodigiosus — oder ein pathogener Microorganismus — Staphylococcus pyogenes aureus, Proteus vulgaris — in sonst unschädlichen Mengen. Nach seiner Ansicht ist die Wirkung dieser Hilfsmittel eine von ihren Stoffwechselprodukten abhängige. Die

Lebensthätigkeit des Körpers wird geschädigt, seine Widerstandsfähigkeit herabgesetzt und bietet so der Infektion durch Rauschbrandvirus eine Infektionspforte. Eine Erhöhung der Virulenz darf hierbei wohl ausgeschlossen werden. —

Litteratur.

1. Kitasato: Der Rauschbrandbazillus und sein Kulturverfahren. Zeitschr. f. Hyg. 1889 B. VI. S. 105.
2. Arloing, Cornevin, Thomas: Le charbon symptomatique du boeuf. Paris 1887.

Ref. Kitt s. folgende Nummer.

3. Kitt: Der Rauschbrand. (Zusammenfassendes Referat). Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1887 B. I. S. 750 ff.
4. Di Mattei: Contributo allo studio della virulenza delle spore del charbonchio . . . . Annali dell' istituto d'igiene sperimentale della R. Università di Roma. Vol. IV. Fasc. IV. pag. 497. Ref. Centralbl. f. Bact. u. Par. 1895. B. XVII. S. 664.
5. Kitt: Ueber Abschwächung des Rauschbrandvirus durch strömende Wasserdämpfe. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1888. B. III S. 572—576 und 605—609.
6. l. c. 2.
7. l. c. 5.
8. Nocard et Roux: Sur la récuperation et l'augmentation de la virulence de la bactérie du charbon symptomatique. Recueil de médicine veterinaire. 1887 No. 15 p. 473—482.
9. Roger: Contribution à l'étude experimentale du charbon symptomatique. Revue de méd. 1891 No. 3 et 6 p. 150 et 500.

III. Bazillus des malignen Oedems.

Bei der Passage durch den Körper der weissen Ratte soll nach Cornevin die Virulenz abgeschwächt werden. Leider konnte ich die Quelle dieser Angabe nicht in Kenntnis bringen. Ich gebe diese Notiz wieder, wie ich sie bei Günther[1]) gefunden habe.

Penzo[2]) suchte Meerschweinchen mit Reinkulturen dieses Bazillus zu töten und fand dabei, dass 4—6 ccm nötig waren, um ein Meerschweinchen zu töten. Es be-

sitzen seiner Ansicht nach die Produkte dieses Bazillus in Reinkulturen demnach nicht jenen hohen Grad von Giftigkeit, der den Produkten anderer Bakterien eigen ist. Mischt man dagegen die Reinkulturen des Bazillus des malignen Oedems mit den Reinkulturen des Bazillus prodigiosus oder des Proteus vulgaris, dann wirken auch die kleinsten Dosen pathogen. — Züchtet man in gewöhnlichen Luftkulturen gleichzeitig mit dem Bazillus des malignen Oedems einen der beiden oben genannten Microorganismen, so entwickelt sich mit diesen letzteren, obwohl sonst strenger Anaërobe, auch ganz gut der Bazillus des malignen Oedems, und die so erhaltenen künstlichen Kulturen töten, wenn sie in kleinster Dosis eingeimpft werden, Meerschweinchen in ungefähr 24 Stunden unter den typischen Symptomen des malignen Oedems. Ob sich hier in der That eine Steigerung der Virulenz geltend macht oder der Vorgang analog der Mischinfektion ist, ist nicht klar. Es wäre wohl möglich, dass der Bazillus des malignen Oedems in Reinkulturen nicht die hohe Virulenz anderer pathogener Bakterien besitzt, sondern seine pathogenen Eigenschaften erst auf einem bereits durch Stoffwechselprodukte anderer Bakterien vorbereiteten Boden entfalten könnte. Sein natürliches Vorkommen in der Gartenerde mit vielen anderen Bakterien, die ebenfalls bei Impfungen mit Gartenerde mitverimpft werden, scheint darauf hinzuweisen. Ebenso ist es aber nicht von der Hand zu weisen, dass die Stoffwechselprodukte der anderen Bakterien seine Virulenz in der That erhöhen, wofür die künstliche Mischkultur sprechen könnte.

Litteratur.

1. Günther: Einführung in das Studium der Bakteriologie. S. 206.
2. Penzo: Beitrag zum Studium der biologischen Verhältnisse des Bazillus des malignen Oedems. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1891. B. X. S. 822.

IV. Rotz.

Der Rotzbazillus büsst, auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet, bald seine Virulenz ein, eine Beobachtung,

die bereits einer seiner Entdecker, Löffler[1]), gemacht hat und in seiner grossen Arbeit über die Aetiologie der Rotzkrankheit bemerkt hat. —

Angeregt durch eine Bemerkung von Galtier, die aufzufinden mir leider unmöglich war, untersuchte M. Balizky[2]), ob die Virulenz der Rotzbazillen, oder wie er sagt, des Rotzkontagiums im Hundeorganismus abgeschwächt werde, oder nicht? Der Verfasser hatte mit dem Sekrete der Nasenschleimhaut eines unzweifelhaft an Rotz leidenden Pferdes sechs Hunde an verschiedenen Stellen des Körpers geimpft und tötete dieselben in verschiedenen Zeiträumen, 5, 6, 14 Tagen, ohne dass vorher ein Symptom auf Infektion mit Rotz hingewiesen hätte. Bei den Sektionen ergaben dann allerdings die an den Organen vorgefundenen Veränderungen unzweifelhaft die Infektion mit Rotz und zwar um so deutlicher, je länger die Tiere gelebt hatten. Aus den erkrankten Organen wurden Reinkulturen von Rotzbazillen angelegt und damit Tiere geimpft. Alle Tiere wurden rotzkrank. — 2 Hunde wurden erst nach 60 Tagen getötet, es wurden ebenfalls aus ihren erkrankten Organen Reinkulturen angelegt und diese einem Pferde in die Nase injiziert. Bei diesem Pferde fand eine Temperatursteigerung erst nach acht Tagen statt, entgegen den sonstigen Beobachtungen, dass vom 2.—3. Tage an die Temperatur ansteigt, und an der Impfstelle waren keinerlei Veränderungen zu sehen. Daraus schliesst Balizky, dass das Rotzkontagium durch das lange Verweilen im Körper der Hunde eine Abschwächung erfahren habe und erst im Pferdekörper allmählich an Virulenz zugenommen habe. — Ob diese Schlussfolgerung zu Recht besteht, ist hier nicht zu entscheiden.

Genauere Resultate haben die Versuche, eine Steigerung der Virulenz der Rotzbazillen herbeizuführen ergeben.

Gamaleïa[3]) verimpfte in 2 Versuchsreihen den Rotz-

bazillus auf Ziselmäuse, ein für Rotz sehr empfängliches Tier und dann auf Kaninchen, die gegen Rotz ziemlich immun sind. Als Ausgangsmaterial für die Impfungen diente eine Agarkultur. Später wurde jedesmal aus der Leber des vorher gefallenen Tieres eine Emulsion gemacht und diese zur Weiterimpfung benutzt. Alle Impfungen wurden subkutan gemacht. Es zeigte sich, dass die Virulenz erheblich stieg. Kaninchen, die bei subkutaner Infektion mit Rotz sonst nicht starben, verendeten nach wenigen Tagen. Zugleich veränderte sich der Charakter des Krankheitsprozesses. Die Knötchenbildung in der Milz verschwand in den späteren Fällen, dafür fand sich im Blute eine starke Zunahme der Bazillen (généralisation septicémique).

Einen an die Pasteur'schen Weiterimpfungen erinnernden Weg zur Steigerung der Virulenz schlug Dr. Tedeschi[4]) ein. Er impfte Tiere verschiedener Spezies; solche, die empfänglich für Rotz und solche, die refraktär waren, in die Nervenzentra und fand, dass die empfänglichen Tiere auffallend schneller als die refraktären Tiere erlagen. Bei den Untersuchungen fand der Autor die bemerkenswerte Thatsache, dass die Virulenz der Rotzbazillen im allgemeinen verstärkt wird, wenn sie die Nervenzentra der empfänglichen und noch mehr, wenn sie die Nervenzentra der refraktären oder fast refraktären Tiere passiert. Eine ganz geringe Menge von Meningenexsudat eines Hundes, der soeben verendet war, wurde direkt unter die Dura mater eines anderen Hundes eingeführt und brachte diesem viel schneller den Tod als die virulenteste Kultur einem auf dieselbe Weise damit geimpften zweiten Hunde.

Beim Ueberimpfen der Rotzbazillen aus dem Meningenexsudaten auf Nährböden hält sich die Virulenz auf ziemlicher Höhe, aber ist doch nicht so stark als in den Exsudaten selbst. Sie erfährt dabei eine geringe Abschwächung. —

Sehr schnelle Virulenzabnahme erreichte Bonome[5]) durch Austrocknung bei 25° C, wodurch schon nach zehn Tagen völliger Verlust der Virulenz eintritt. In derselben Arbeit giebt der Verfasser an, dass ein nur temporärer Verlust der Virulenz eintrete, wenn zu den Kulturen Kadaverin im Verhältnis 1 : 40—60000 hinzugesetzt wird. Wird die Einwirkung des Kadaverins aufgehoben, so ist die Virulenz wieder vorhanden.

Litteratur.

1. Löffler: Die Aetiologie der Rotzkrankheit. Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamte in Berlin Bd. I. 1886. p. 141—149.
2. M. Balizky: Ueber die Wirkung der Rotzbazillen beim Hunde. Ref. Protopopoff. Centralbl. f. Bact. und Par. 1889. Bd. VI. S. 195.
3. Gamaleïa: Sur l'exaltation de la virulence du bacille morveux. Annales de l'Inst. Pasteur 1890. T. IV. Nr. 2. p. 103.
4. Dr. Tedeschi: Ueber die Wirkung der Inoculation des Rotzes in die Nervenzentra. Zieglers Beiträge zur path. Anatomie. 1893. Bd. XIII. H. 2.
5. Bonome A.: Alcune proprietà biologiche del bacillo della moroa. (La Riforma med. 1894. p. 172—174). Ref. Centralbl. f. Bact u. Par. 1895. Bd. XVII. S. 324.

V. Stäbchenrotlauf der Schweine.

Auch bei diesem Bazillus gebührt Pasteur das Verdienst, die ersten Abschwächungsversuche unternommen zu haben.

Pasteur und Thuillier[1]) hatten angegeben, dass es ihnen gelungen sei, die Virulenz der Schweinerotlaufbazillen bei Durchgang durch den Kaninchenkörper durch successives Ueberimpfen von einem Tier zum anderen stark abzuschwächen.

Kitt[2,3].) konnte bei Nachprüfung der Pasteur'schen Angaben eine Ueberimpfung durch eine längere Kaninchenreihe nicht erzielen. Er kam nur bis zur 2. Generation und es ergab sich, dass schon beim Durchgang durch den ersten Kaninchenkörper der Rotlaufbazillus derartig abgeschwächt war, dass weitere Impfungen resultatlos blieben.

Die Thatsache, dass der Körper des Kaninchens die Rotlaufbazillen in ihrer Virulenz abschwächt, ist allerdings erwiesen. Nicht ganz übereinstimmend mit diesen Angaben sind die Resultate Smirnow's[4]) der keine Infektion mit Rotlaufbazillen bei Kaninchen erzielen konnte. Allerdings fehlen hier auch Angaben über das Ausgangsmaterial. Dagegen bestätigten Emmerich und di Mattei[5]) wiederum die Pasteuer'schen Angaben. Bei ihren Untersuchungen über die Ursache der erworbenen Immunität hatten die Verfasser als Material zu ihren Experimenten den Rotlauf der Schweine gewählt. Bei ihren Versuchen ergab sich, dass in dem durch Schutzimpfung immunisierten Kaninchenkörper die Rotlaufbazillen, selbst zu wiederholten Malen eingeimpft, schon nach zehn Minuten hochgradig abgeschwächt waren; etwas längeres Verweilen bis zu 20 Minuten vernichtete sie selbst in bedeutender Menge.

Auch bei der künstlichen Abschwächung der Schweinerotlaufbazillen hat Pasteur[6]) den Anfang gemacht. Er wandte das durch Versuche am Milzbrand bekannte Verfahren der Abschwächung durch höhere Temperatur an, und zwar die Toussaint'sche Methode der kurz andauernden Erwärmung, in diesem Falle auf 60°, oder längeres Einwirken einer Temperatur von 42°—43°. Die Erfolge sind dieselben wie beim Milzbrand, eine vererbbare Abschwächung der Virulenz wird erzielt. Schütz[7]) bestätigt die Angaben Pasteurs.

Einen sehr interessanten Beitrag zur Abschwächung der Virulenz der Rotlaufbazillen auf chemischem Wege giebt Petri[8]), welcher die Widerstandsfähigkeit der Schweinerotlaufkulturen gegenüber der gewöhnlichen Pökellake prüfte. Virulente, an Seidenfäden haftende Kulturen des Schweinerotlaufes wurden in eine Pökellake, die aus einer 14% Kochsalzlösung mit Zusatz von 0,7% Zucker und 0,4% Salpeter bestand, eingelegt. Nach 26 Tagen

war eine Abschwächung zu konstatieren. Wurde statt der 14% Kochsalzlösung eine 23,5% Lösung mit denselben Zusätzen genommen, so zeigte sich schon am 11. Tage eine deutliche Abschwächung der Virulenz. Auf die Verhältnisse der Bazillen im Fleische lassen sich diese mit Reinkulturen gewonnenen Resultate aber keineswegs übertragen.

Die Wiedergewinnung und Steigerung der Virulenz hat ganz sichere, unanfechtbare Resultate noch nicht geliefert.

Nach Pasteur[9]) nimmt die Virulenz an Stärke zu bei Durchführung durch den Taubenkörper. Weder Kitt[10]) noch Smirnow[11]) gelang eine Bestätigung dieser Angaben. Kitt impfte mit frischem Schweinerotlauf, also mit virulentem Material, Tauben durch Einstich in die Brustmuskulatur und dann jede Taube mit dem Herzblute der vorhergehenden am gleichen Tage. Nach 30 Generationen erlagen die Tauben noch regelmässig in 3—4 Tagen, eine Zunahme der Virulenz war nicht eingetreten. Smirnow kam in 2 Versuchsreihen von 9 und 12 Tauben ebenfalls zu einem negativen Resultate.

Nur Lorenz[12]) will bei 6maligem Hindurchleiten der Schweinerotlaufbazillen durch Tauben eine erhebliche Steigerung der Virulenz erreicht haben.

Litteratur.

1. Pasteur et Thuillier: La vaccination du rouget des porcs à l'aide du virus mortel atténué de cette maladie. Compt. rend. 1883 T. 97 p. 1163.
2. Kitt: Untersuchungen über den Stäbchenrotlauf der Schweine und dessen Schutzimpfungen. Jahresberichte der königl. bayrischen Tierarzneischule. 1886.
3. Kitt: Autorreferat. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1887. Bd. II. S. 693.
4. Smirnow: Ueber das Wesen der Abschwächung der pathogenen Bakterien. Zeitschr. f. Hygiene 1888. Bd. IV. S. 231.
5. R. Emmerich und di Mattei: Untersuchungen über die Ursache der erworbenen Immunität. Fortschritte f. Med. 1888. S. 729.

6. Pasteur: Sur le rouget ou mal rouge des porcs. Compt. rend. 1882. T. 93. p. 1120.
7. Schütz: Ueber Rotlauf der Schweine und die Impfungen desselben. Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamte 1885. Bd. I. S. 56.
8. R. Petri: Ueber die Widerstandsfähigkeit der Bakterien des Schweinerotlaufes in Reinkulturen und im Fleisch rotlaufkranker Schweine gegen Kochen etc. Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamte 1890. Bd. VI. S. 260.
9. Pasteur: l. c. 1.
10. Kitt: l. c.
11. Smirnow: l. c.
12. Lorenz: Beobachtungen über den Microorganismus des Schweinerotlaufes und verwandter Krankheiten. Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde, Bd. XVIII. H. 1. u. 2.

Im Anschluss an den Bazillus des Schweinerotlaufes sollen hier die verwandten Infektionskrankheiten der Schweine, wie sie unter den Namen Schweineseuche, Schweinepest, Hog-Cholera, Pneumo-entérite des porcs bekannt sind, Platz finden. Es fällt nicht in den Rahmen dieser Arbeit, etwaige Differenzierungen zwischen den Bakterien dieser einzelnen Krankheiten eintreten zu lassen, die noch nicht einmal sicher sind. Zudem lassen sich die genannten sowie die Bakterien der drei nächsten Gruppen als Bazillen der Septikaemia haemorrhagica zusammenfassen.

VI. Schweineseuche.

Cornil und Chantemesse[1]) erreichten eine Abschwächung der Virulenz durch Einwirkung von Luft und Wärme. Sie benutzten eine Temperatur, die nur um ein Geringes die normale überstieg. Doch zeigte sich die Virulenz der Bakterien sehr widerstandsfähig, denn erst nach 74tägiger Einwirkung war sie so weit abgeschwächt, dass Kaninchen nicht mehr getötet wurden. Nach 90 Tagen endlich war die Abschwächung soweit vorgeschritten, dass das Virus niemals mehr Kaninchen tötete, sondern nur einen

lokalen Abszess hervorrief, der auch öfter fehlte. Der morphologische Charakter der Microbien war derselbe geblieben.

W. Galtier[2]) kam durch eine bis dahin unbekannte Seuche in Schafherden des südlichen Frankreichs in Besitz eines Microorganismus, den er mit dem der Schweineseuche identifizierte. Es gelang ihm, die Virulenz der Krankheitserreger in erheblichem Masse zu steigern, indem er sie mehrere Male den Körper von Meerschweinchen passieren liess. Die Steigerung der Virulenz konnte durch Verimpfung auf Schafe durch den rascher eintretenden Tod konstatiert werden. Verimpfungen aus dem Exsudate dieser Tiere auf andere Schafe töteten dieselben in kürzester Zeit.

Ebenso wie der vorgenannte Autor suchte Selander[3]) die Virulenz der Krankheitserreger der „Swinpest", die er für identisch mit denen der amerikanischen Hog-Cholera erklärt, zu steigern. Als Ausgangsmaterial benutzte er eine durch zwei Jahre auf Nährgelatine fortgezüchtete Kultur von nur geringer Virulenz, eine Bemerkung, aus der hervorzugehen scheint, dass auch die Bakterien der Schweineseuche der natürlichen Abschwächung unterliegen. Tauben wurden nicht getötet, Kaninchen durch 1 ccm Bouillonkultur nach 3—7 Tagen. Durch successive Uebertragung von Kaninchen auf Kaninchen, wobei jedesmal eine Emulsion aus der Milz des erlegenen Tieres zur Weiterimpfung diente, gelang es, die Virulenz schon beim 4ten Kaninchen soweit zu steigern, dass der Tod bereits nach 14 Stunden eintrat. Nun wurde auf Tauben überimpft. Durch fortgesetzte Uebertragungen mit dem Blute der erlegenen Tiere nahm die Virulenz schliesslich einen so hohen Grad an, dass zuletzt 0,2—0,05 ccm Blut, die an sich wenig empfänglichen Tiere sicher in 12 Stunden töteten. Kaninchen wurden durch subkutane Einspritzung von 0,25—0,01 ccm Blut sicher in 12—15 Stunden getötet. Die Zunahme der Virulenz äusserte

sich nicht nur in dem raschen und sicheren Eintritt des Todes, sondern auch in dem reichlicheren Vorkommen der Bakterien im Blute.

Litteratur.

1. Cornil et Chantemesse: Sur les propriétés biologiques et l'atténuation du virus de la pneumoentérite des porcs. Compt. rend. 1888. T. 100. p. 612—614.
2. W. Galtier: Pneumo-entérite au porc. Compt. rend. 1889. T. 108.
3. Selander: Contribution à l'étude de la maladie infectieuse des porcs comme sous les noms de Hog-Cholera, Swinpest, Pneumo-entérite infectieuse. Annales de l'Inst. Pasteur 1890. T. IV. No. 9. p. 545.

VII. Büffelseuche.

Bei ihren Studien über der Büffelseuche sind Oreste und Armanni[1]) auch der Frage von der Abschwächung der Virulenz näher getreten.

Die Abschwächung suchten sie durch höhere Temperaturgrade zu erreichen. Bei 39° getrocknetes Blut wurde je 1 Stunde lang auf 55°, 60°, 65°, 70°, 80°—90° erhitzt. Mit 95°—100° erlischt die Virulenz. Nach 1stündigem Erwärmen auf 65° machte sich eine Abnahme der Virulenz bemerkbar, es starben nicht mehr alle Kaninchen, die geimpft wurden. Von da ab nimmt die Virulenz bis zur völligen Vernichtung allmählig ab.

Litteratur.

1. Oreste ed Armanni: Studii e ricerche intono al barbone dei bufali. Setta nella tornata Academia del 10 Septembre 1886. Ref. Centralblatt für Bakt. u. Paras. 1887. B. II. S. 50—56.

VIII. Hühnercholera.

Bekanntlich ist die Hühnercholera diejenige Infektionskrankheit, bei der zuerst die Abschwächung der Virulenz pathogener Bakterien festgestellt wurde und zwar durch

Pasteur[1]) im Jahre 1880. Ich bin bereits in der Einleitung zu dieser Arbeit genau auf diese Pasteursche Entdeckung eingegangen und darf hier wohl deshalb eine nochmalige Auseinandersetzung dieser berühmten Entdeckung unterlassen. —

Nach Wertheim[2]) töten frische Kulturen Tauben innerhalb 12—24 Stunden, ältere Kulturen im Verlaufe von 6 — 10 Tagen und darüber. Eine Abnahme der Virulenz macht sich deutlich durch den Tierversuch bemerkbar. Die Abschwächung kommt durch fortgesetzte Züchtung auf schwach alkalischer Fleischwasserpeptongelatine spontan zu Stande.

Katz[3]) untersuchte den Einfluss des Austrocknens im Exsiccator bei Zimmertemperatur von 18=21,5° auf die Hühnercholerabakterien in einer Reihe von Experimenten. Virulentes Blut erwies sich nach 3tägigem Trocknen noch virulent; mit frischer Bouillonkultur imbibierte Seidenfäden töten nach zwei Tagen noch Kaninchen; länger dauernde Austrocknung schwächt die Virulenz bis zum völligen Verschwinden ab. Noch schneller verlor sich die Virulenz, als die Austrocknung der Seidenfäden im Freien unter den entsprechenden Cautelen und bei einer Lufttemperatur von 20,5—29,5° stattfand. Virulentes Blut war nach 12 Stunden, Bouillonfäden nach 4 Stunden schon erheblich herabgesetzt in ihrer Wirkung. Noch mehr wurde die Virulenzdauer herabgesetzt, als bei einer dritten Versuchsreihe bei Lufttemperatur von 26°—47° Sonne und Wind freien Zutritt zu den imbibierten Seidenfäden hatten. —

Durch seine Forschungen glaubt Gamaleïa[4]) sich zu der Annahme berechtigt, dass das Bakterium der Hühnercholera ein steter Parasit des normalen Darmtraktus eines Vogels sei, der unter gewissen Umständen die Oberhand gewinnen und pathogen werden könne, wenn der Organismus durch andere Intoxikation geschädigt sei. Es gelang ihm

aus dem Inhalte des Darmtraktus einer gesunden Taube Kaninchen zu infizieren, aus deren Blut sich eine Anzahl ganz feiner Stäbchen isolieren liess. Durch weitere Verimpfung von Kaninchen zu Kaninchen wird die Virulenz dieser Bakterien derart gesteigert, dass sie bei Injektion von 1 ccm in den Brustmuskel Tauben innerhalb 1 Tages, Hühner in 4—5 Tagen töten. Eine energische Steigerung der Virulenz ist also eingetreten.

Litteratur.

1. Pasteur: Compt. rend. 1880. T. 91 p. 673.
2. Wertheim: Bakteriologische Untersuchungen über die Cholera gallinarum. Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie B. 24, S. 61.
3. Oscar Katz: Experimental researches with the microbes of Chiken-Cholera. Proveedigs of the Linnean Society of New South Wales. Vol. IV. 26. Jan. 1889. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Paras. 1890. B. VII. S. 613.
4. Gamaleïa: Zur Aetiologie der Hühnercholera. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1888. B. IV. S. 101.

Die behandelten Bakterien waren diejenigen, welche vorzugsweise für Tiere pathogen sind, wenn auch Menschen teilweise dafür empfänglich und thatsächlich auch z. B. mit Milzbrand und Rotz infiziert worden sind. Ich schliesse hieran die Kapitel über Tetanus und Tuberkulose, die ja beide für Menschen und Tiere gleich infektiös sind, um dann zu denjenigen Krankheitserregern überzugehen, die hauptsächlich für Menschen in Betracht kommen.

IX. Tetanus.

Weit eingehendere Experimente als über die Abschwächung der Virulenz des Tetanusbazillus selbst sind über die Abschwächung des aus den Tetanuskulturen durch Filtrieren hergestellten Stoffwechselproduktes der Tetanusbazillen, des Tetanustoxins, angestellt worden. Da aber Aufgabe ist, die Virulenzveränderungen der Bakterien zu

untersuchen, so habe ich alle diese zahlreichen Arbeiten hier nicht in Betracht ziehen können.

Sehr gering sind die Angaben, dass die Virulenz der Tetanusbazillen einer natürlichen Abschwächung unterliege. Der Tetanusbazillus gehört, wie der nächste, der Tuberkelbazillus zu denjenigen pathogenen Bakterien, die ihre Virulenz sehr lange bewahren.

Catterina[1]) fand, dass die in der Nähe des Infektionsherdes entnommenen Muskelstöcke, wenn sie unter Glycerin aufbewahrt werden, lange Zeit hindurch ihre volle Virulenz bewahren. Erst nach $1^1/_2$jähriger Aufbewahrung begann sich eine bemerkbare Abschwächung zu zeigen, die durch Tierversuche konstatiert wurde.

Eine Abschwächung der Virulenz der Tetanusbazillen durch den Tierkörper will Bossano[2]) gefunden haben. Er verimpfte drei virulente Erden an je 3 Serien Meerschweinchen. Die 3 Reihen zeigten übereinstimmende Resultate. Das erste Meerschweinchen mit Erde geimpft, starb nach vier Tagen, das zweite mit dem Eiter des ersten geimpft, am nächsten Tage, das dritte mit dem Eiter des zweiten geimpft, nach 36—48 Stunden, das vierte fiel am Ende des 3. Tages, das fünfte widerstand vier mit Eiter vorgenommenen Impfungen. Dreimal stellten sich bei ihm tetanische Erscheinungen ein, die ungefähr 48 Stunden dauerten. Der Verfasser glaubt, dass diese Erscheinungen die Thatsache dokumentieren, dass das Tetanusgift beim Durchgang durch den Körper von Meerschweinchen abgeschwächt werde. —

Tizzoni und seine Mitarbeiterin Cattani[3]) erreichten durch 15 Minuten langes Erwärmen von Tetanuskulturen auf 60^0 eine Abschwächung der Virulenz, so dass dieselben Kaninchen nicht mehr töteten.

Vaillard[4]) fand, dass virulente Tetanuskulturen, auf 60^0 erhitzt während 10—15 Minuten, nachher eine deutliche

Abschwächung der Virulenz zeigen. Demselben Autor gelang es zusammen mit Rouget[5]) durch Erhitzen auf 80° C. sehr virulente Tetanusporen in ihrer Virulenz so weit abzuschwächen, dass sie nicht im Stande waren, allein für sich im gesunden Gewebe eine Infektion hervorzurufen.

Auch bei Tetanusbazillen ist das Austrocknen als abschwächendes Agens benutzt worden. Tizzoni und Cattani[6]) bewahrten an Seidenfäden angetrocknete Tetanussporen aus Gelatine- und Serumkulturen im Dunkeln und bei Luftzutritt auf. Nach und nach büssten dieselben ihre pathogenen Eigenschaften ein bis nach einigen Monaten jede Virulenz verschwunden war. Diese Thatsache wird von Vaillard und Vincent[7]) bestätigt, nur machten die Autoren ihre Versuche bei Zutritt von Licht. Sie konstatierten, dass angetrocknete Tetanussporen bei gleichzeitiger Einwirkung von Luft und Licht ihre Virulenz stufenweise bis zur völligen Einbusse verlieren. —

Enrico Turco[8]) untersuchte die Widerstandsfähigkeit der Tetanusbazillen in dem aus der Nähe der Impfstelle eines an Tetanus verendeten Tieres entnommenen Materiale und fand, dass hierin die Tetanusbazillen ihre Virulenz noch länger bewahrten. Es ist aber nicht unwesentlich, in welchem Medium die Bazillen während des Experimentes sich befinden. Turco breitete das entnommene Material auf einen Objektträger aus und setzte es bei 16—20° der Einwirkung der Luft und des diffusen Lichtes aus. Erst nach 6 Monaten trat eine Abschwächung ein; während bis dahin alle Tiere der Impfung erlagen, starben dann von fünf nur vier. Auch nach 13 Monaten war Virulenz noch vorhanden, aber so weit abgeschwächt, dass der Tod der geimpften Tiere erst nach viel längerer Zeit erfolgte. Daraus konstatiert Turco mit Recht eine Abschwächung der Virulenz der Tetanusbazillen. —

Eine Abschwächung durch chemische Agentien erreichte Sormani[9]) und zwar durch Zusatz von Chloroform und Chloralhydrat. In welchen Mengen diese Agentien abschwächend wirken, ist in dem zur Verfügung stehenden Referat nicht gesagt; ebenso fehlen nähere Angaben in dem Referate über die Versuche von Tizzoni-Cattani[10]). Diese beiden Autoren züchteten Tetanus auf verschiedenen Nährböden und unter verschiedenen Gasen. Nach 13 bis 14 Monaten hatten sie stets in der Virulenz erheblich abgeschwächte Kulturen.

Litteratur.

1. Catterina, A. e E.: Sulla resistenza del virus tetanicos nelle carni tetaniche conservate in glycerina. Jl. Morgagni 1891. Nr. 9. p. 576. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Paras. 1892. B. XII. S. 402.
2. Bossano: Atténuation du virus tetanique par le passage sur le cobaye. Compt. rend. 1888. T. 107. p. 1172ff.
3. Tizzoni e Cattani: L'immunità contro il tetano studiata nagli animali multo recettivi per questa infezione. La Riforma med. 1891. Nr. 183, 184. p. 385, 397. Ref. Centralbl. für Bakt. und Par. 1891 Bd. X. S. 576ff.
4. Vaillard: Sur l'immunité contre le tetanos. Compt. rend. de la société de biologie. 1891. Nr. 7. Ref. Centralbl. für Bakt. und Par. 1892. B. XI. S. 156.
5. Vaillard et Rouget: Contribution à l'étude du tetanos. II. Annales de l'Inst. Pasteur. 1892. T. VI. Nr. 6.
6. Tizzoni G. e Cattani G.: Sull' attenuazione del bazillo del tetano. La Riforma 1891. Nr. 89 p. 157. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Paras. 1892. B. XI. S. 150.
7. Vaillard et Vincent: Contribution à l'étude du Tetanos. Annales de l'Inst. Pasteur. 1891. T. V. No. 1.
8. Enrico Turco: Alcune ricerche sperimentale sulla diffusione del virus tetanicos e sulla sua resistenza agli agenti esterni. La Riforma medica 1892 No. 236. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1892. B. XI. S. 151.
9. G. Sormani: Ancora sui neutralizzanti del virus tetanigeno e sulla profilassi chirurgica del tetano. Estr. dai Rendiconti del R. Instituto Lombardo. Ser II. Vol. XXII. Fasc. XVIII. Seduta ord. del 21. Nov. 1889. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1890 B. VII. S. 250.
10. Tizzoni e Cattani: l. l. 6.

X. Tuberculose.

Der Tuberkelbazillus bewahrt in erstaunlicher Weise seine Virulenz.

Koch sagte auf dem X. internationalen medizinischen Congress, dass selbst monatelange Einwirkung hoher Temperaturen, von Chemikalien, Licht; Einwirkung sonstiger Einflüsse: Feuchtigkeitsentziehung, Fortzüchten durch viele Generationen, Impfung auf wenig empfängliche Tiere nur geringe Veränderungen in seinen Eigenschaften hervorriefen. Er selbst habe Reinkulturen von Tuberkelbazillen mehr als 9 Jahre im Reagensglase fortgezüchtet und dieselben hätten sich bis auf eine geringe Virulenzabnahme unverändert erhalten. —

Die geringen Resultate, die die Experimente über die Virulenzabschwächung des Tuberkelbazillus ergaben, haben wohl auch wesentlich dazu beigetragen, dass die Litteratur über diesen Gegenstand nicht gerade gross und umfangreich ist. Viel bedeutender ist die Litteratur, die sich mit der blossen Abtötung der Tuberkelbazillen befasst, doch müssen diese Arbeiten hier ausser Betracht gelassen werden. —

Eine spontane Abschwächung des Tuberkelbazillus in Kulturen hat Maffuzi[1]) beobachtet. Er kam bei seinen Untersuchungen über Hühnertuberkulose auch auf den Bazillus der Säugetiertuberkulose, dessen grosse Resistenz gegen allerlei Einflüsse er ebenfalls konstatiert. Er beobachtete nun, dass 6 Monate alte Kulturen für Meerschweinchen stets pathogen sind; solche von 10 Monaten bis zu 1 Jahr machen Meerschweinchen kaum tuberkulös, die Tiere starben an Marasmus. Nach noch längerer Zeit sind die Kulturen überhaupt unwirksam.

Cadéac und Malet[2]) liessen sehr kleine Stückchen tuberkulöser Rinderlungen lufttrocken werden und zermahlten sie in einer Mühle zu feinem Staub. Von diesem Staube machten sie Aufschwemmungen in sterilisiertem

Wasser und spritzten diese Aufschwemmungen Meerschweinchen in die Bauchhöhle. Nach 102 Tagen hatte dieser Staub seine Virulenz verloren. Die Autoren fanden bei weiteren Untersuchungen, dass der Staub sich um so länger infektiös erhielt, je grösser das entnommene Lungenstück war. Nie aber hielt sich die Virulenz länger als etwas über fünf Monate.

Sehr bemerkenswerte Resultate in Betreff der Abschwächung der Virulenz der Tuberkelbazillen hat Voelsch[3]) geliefert. Er suchte die Ursache der sehr von einander abweichenden Untersuchungsresultate über die Tenacität in dem jeweiligen höheren oder geringeren Gehalte der Tuberkelbazillen an Sporen, und so hat er zu seinen Experimenten

1. sporenfreies, 2. sporenhaltiges, 3. gemischtes Material benutzt. Diese 3 Impfmassen setzte er einer Reihe von Einflüssen unter möglichst gleichen Bedingungen aus und zwar dienten als solche:

1. einfaches Aufkochen bis zum Blasenwerfen,
2. doppeltes Aufkochen,
3. Seidenfäden mit Impfmasse getränkt, werden
   a) bei Zimmertemperatur,
   b) bei konstanter Temperatur von 38—40° eingetrocknet.
4. Die Flüssigkeiten werden der Fäulnis ausgesetzt. —

Als Versuchstiere wurden Kaninchen benutzt und stets gleichzeitig mit virulentem Material Controllimpfungen vorgenommen. —

Resultate: Bei der gemischten 3. Impfmasse bewirkte einmaliges Aufkochen nur sehr minimale Abschwächung, während doppeltes Aufkochen eine sehr deutliche Abschwächung der Virulenz ergab, jedoch ohne dieselbe zu vernichten. Dieselbe Erfahrung machte Völsch mit sporenfreiem Material. Doppeltes Aufkochen verminderte die

Virulenz bedeutend. Auch durch Eintrocknung wurde hier ein positives Ergebnis erzielt.

Bei dem sporenhaltigen Material liess erst das doppelte Aufkochen eine Abschwächung erkennen, aber nicht so deutlich, wie bei den beiden vorhergehenden Versuchsreihen. Eintrocknen bewirkte nur dann Abschwächung, wenn es bei höherer Temperatur geschah.

Die Thatsache, dass sporenhaltige Tuberkelbazillen durch lang andauernde Eintrocknung eine allmählige Abnahme der Virulenz erfahren bis zum Erlöschen derselben konstatiert Völsch noch in einer zweiten Arbeit.

Die Resultate durch Einwirkung von Fäulnis die Virulenz abzuschwächen, sind negativ ausgefallen.

Dagegen glauben Cadéac und Malet[4]) diese Beobachtung gemacht zu haben. Sie legten tuberkulöse Lungen in Gefässe, die sie mit feuchtem Sande gefüllt hatten und vergruben sie 30 cm tief. Von Zeit zu Zeit gruben sie dann die Lungen wieder aus und übertrugen Stückchen davon auf Kaninchen. Die bis zum 167 Tage geimpften Tiere wurden tuberkulös, die später geimpften gingen an Septikämie zu Grunde. Lungenteile, die die beiden Autoren in einem Glas Wasser faulen liessen, waren nach 4 Wochen noch virulent, nach 5 Monaten erzeugten sie keine Tuberkulose mehr. Es hatte also in dieser Zeit die Virulenz völlig abgenommen. Der Beweis für thatsächliche Abschwächung scheint mir nicht erbracht; vielmehr ist anzunehmen, dass die Tuberkelbazillen im Kampf mit den überwuchernden Fäulnisbakterien zu Grunde gegangen sind.

Abschwächung der Virulenz durch chemische Agentien erreichten Graucher und Chantard[5]), und zwar benutzten sie zu ihren Versuchen Dämpfe der Fluorwasserstoffsäure. Nach ihren Beobachtungen wurden die Kulturen der Tuberkelbazillen durch direkte und verlängerte Einwirkung von Dämpfen dieser Säure in ihrer Virulenz deutlich abgeschwächt,

ohne dass eine Abtötung erfolgte. Die Beweise durch den Thierversuch haben die Verfasser nicht gebracht; und nur dann ist dieser Beweis geliefert, wenn Tuberkelbazillen Kulturen eine Infektion nicht mehr zu Stande bringen, aber ihre Wachstumsfähigkeit bewahrt haben.

G. Troje und F. Tangl[6]), denen es bei ihren Experimenten über die Einwirkung des Jodoforms, und zwar teils in Dampfform, teils in direktem Kontakt, teils in Oel und Glycerin suspendiert, hauptsächlich auf eine Abtötung der Tuberkelbazillen ankam, fanden dabei, dass das Jodoform in allen 3 Formen eine abschwächende Wirkung auf die Virulenz der Bazillen ausübt. Den Beweis durch den Tierversuch haben auch diese Autoren nicht erbracht.

Troje[7]) untersuchte die abschwächende Wirkung des Jodoforms später genauer. Hochvirulente Tuberkelbazillenreinkulturen mischte er im Verhältnis 1 : 15 und 1 : 10 mit Jodoformpulver in einem sterilen Doppelschälchen und verimpfte diese Mischung im ersten Falle nach 14tägigem, im zweiten Falle nach 8tägigen Stehen im Dunkeln je einem Kaninchen subkutan. Beide Tiere bekamen an der Impfstelle Knoten, aber starben nicht, sondern mussten nach 7 und 9 Monaten getötet werden. Der Sektionsbefund ergab Perlsuchtstuberkulose. Die Bazillen waren in ihrer Virulenz stark abgeschwächt. Die Schlüsse, die Troje auf Grund dieses Befundes über das Verhältnis der Perlsucht zur Lungentuberkulose macht sind die, dass die spontane Perlsucht in einer gewissen natürlichen Abschwächung der Tuberkelbazillen, die den Prozess erregen, zu suchen sei. Die natürliche Abschwächung dürfte innerhalb der Gewebe des Rinder- resp. Menschenkörpers vor sich gehen.

Beim Ueberblick über das Ganze wird klar, dass die am Eingang wiedergegebene Bemerkung Kochs zu Recht besteht. Der Tuberkelbazillus bewahrt seine Virulenz in auffallender Weise gegenüber allen Einflüssen. Diese müssen

stets in besonders starker Weise einwirken, um eine Abschwächung zu Stande zu bringen.

Ueber die Rückkehr zur Virulenz habe ich keinerlei Angaben gefunden.

Litteratur.

1. Angelo Maffuzi: Die Hühnertuberkulose. Zeitschr. f. Hygiene 1892. B. XI. S. 445—483.
2. Cadéac et Malet: Recherches experimentales sur la virulence des matières tuberculeuses desséchées, putrifiées ou congelées. Lyon médical. 17 mai 1888. Ref.: Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1888. B. V. S. 345.
3. Voelsch: Beitrag zur Frage nach der Tenacität der Tuberkelbazillen. Beiträge zur pathol. Anatomie und Physiologie. B. II. H. 2.
4. Cadéac et Mallet l. c.
5. Graucher et Chautard: Influence des vapeurs d'acide fluorhydrique sur les bazilles tuberculeux. Annales de l'Inst. Pasteur T. II. 1888. No. 5 p. 267.
6. Troje und Tangl: Ueber die antituberkulöse Wirkung des Jodoforms und über die Formen der Impftuberkulose bei Impfung mit experimentel abgeschwächten Tuberkelbazillen. Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 20.
7. Troje: Ueber spontane und experimentelle Perlsucht. Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 9.

XI. Typhus.

Von den künstlichen Abschwächungsmethoden sind die erhöhten Temperaturen und das Sonnenlicht als abschwächende Agentien angewendet worden. Alle Forscher, die die Einwirkung chemischer Agentien auf Typhusbazillen untersuchten, liessen die Abschwächung der Virulenz ausser Acht, da sie fast ausnahmslos das Ziel verfolgten, die kürzeste Zeit und geringste Dosis eines chemischen Agens zu ermitteln, in welcher und durch welche Typhusbazillen abgetötet werden.

A. Fränkel[1]) hat eine nicht geringe Anzahl von Abschwächungsversuchen der Typhusbazillen durch Wachstum

in höherer Temperatur vorgenommen, sowohl auf Agar wie in Bouillon. Kulturen, die 3—5 Tage lang bei 42° gewachsen waren, töteten Meerschweinchen nicht mehr. Sechs Injektionsversuche mit solchen mitigierten Typhusbazillen in das Duodenum von Meerschweinchen verliefen sämmtlich resultatlos.

Neuerdings hat M. Müller[2]) in Breslau Untersuchungen über die Virulenzabnahme des Typhusbazillus bei Fiebertemperaturen also bis zu 41° vorgenommen. Er will eine Beeinträchtigung der Virulenz durch selbst tagelanges Wachstum bei 40° C nicht gesehen haben. Doch scheinen ihm selbst seine Versuche nicht sicher, da, wie er zugiebt, ihm „leider" nur Kulturen von geringer Virulenz zur Verfügung standen.

Das Sonnenlicht untersuchten Janowski[3]) und Geisler[4]) betreffs seiner abschwächenden Wirkung auf Typhusbazillen. Janowski fand, dass das Sonnenlicht sogar in Form des diffusen Lichtes eine abschwächende Wirkung auf Typhusbazillen ausübt, bei intensiver Einwirkung tötet es dieselben ab. Die schädigende Wirkung verdankt das Sonnenlicht den chemisch wirkenden Strahlen des Spektrums. Geisler bestätigt Janowski's Resultate, schreibt aber die abschwächende Wirkung des Sonnenlichtes auf Typhusbazillen auf Gelatine nicht nur der direkten Einwirkung der Strahlen auf die Bazillen, sondern auch den dadurch im Nährboden stattfindenden Veränderungen zu.

Ein Verfahren, um die Virulenz zurückzuführen und zu steigern, haben Chantemesse und Widal[5]) angegeben. Sie impften mit 4—6 ccm frischer Kultur Meerschweinchen subkutan. Dieselben gingen meistens in 24—48 Stunden zu Grunde. Das aus der Bauchhöhle entnommene, bazillenreiche serofibrinöse Exsudat wurde mit 3—4facher Menge Bouillon versetzt und bei Brüttemperatur stehen gelassen. Von dieser Aufschwemmung wurde ein anderes Meer-

schweinchen subkutan geimpft und auf diesem Wege successive weitergegangen. Schliesslich wirkten $^3/_4$ ccm oder 8—10 Tropfen unbedingt tötlich, so hatte sich die Virulenz durch die Passage von Meerschweinchen zu Meerschweinchen gesteigert.

Alte völlig unvirulente Kulturen wurden durch subkutane Einimpfung mit gleichzeitiger Einverleibung von 8 bis 10 ccm vorher 1 Stunde lang bei 60° C sterilisierten Streptokokken wieder wirksam gemacht. Bei jedem folgenden Tiere waren kleinere Mengen der Streptokokkenkultur nötig, bis sie schliesslich ganz entbehrt werden konnten. Der Vorgang ist analog den Mischinfektionen bei vielen pathogenen Bakterien.

Auf dieselbe Weise, durch Uebertragung des peritonitischen Exsudates von Tier zu Tier, gelang es Sanarelli[6]) eine Steigerung der Virulenz bezw. eine Rückkehr zur Virulenz experimentel herzustellen. Ebenso bestätigte er die zweite Versuchsreihe der beiden vorigen Autoren nur mit der Modification, dass er statt der sterilen Streptokokkenkulturen, sterilisierte Kulturen verschiedener Faecesbakterien (bacterium coli, Proteus vulgaris) oder sterilisierte Faeces oder sterilisierte faulende Fleischinfuse mit verimpfte. Nach einer grossen Menge Passagen hatte er auf diese Weise alten subkutan völlig unwirksamen Kulturen eine so hohe Virulenz zurückgegeben, dass wenige Tropfen davon in die Bauchhöhle von Kaninchen und Meerschweinchen gebracht, binnen 24 Stunden den Tod herbeiführten.

Litteratur.

1. A. Fränkel: Zur Lehre von den pathogenen Eigenschaften des Typhusbazillus. Centralblatt f. klin. Medizin 1886. No. 10.

2. M. Müller: Wirkung der Fiebertemperaturen auf den Typhusbazillus. Zeitschrift für Hygiene 1895. Bd. XX. H. 2. S. 245.

3. Dr. Janowski. Centralbl. f. Bakt. u. Paras. 1890. Bd. VIII. No. 6—9, 14, 15. Ref. Hyg. Rundschau 1891. Bd. I. S. 139.

4. Dr. Th. Geisler: Zur Frage über die Wirkung des Lichtes auf die Bakterien. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1892. Bd. XI. No. 6/7.

5. Chantemesse et Widal: Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Annales de l'Inst. Pasteur 1892. No. 11. p. 755.

6. Sanarelli: Études sur la fièvre typhoïde expérimentale. Annales de l'Inst. Pasteur 1892. T. VI. No. 11. p. 791.

XII. Diphtherie.

Bald nach der Entdeckung des Diphtheriebazillus durch Löffler, wurde es vielfach beobachtet, dass die Virulenz der Diphtheriebazillen von Hause aus keine konstante Grösse ist. Diese Beobachtung, sowie das Auffinden des Pseudodiphtheriebazillus, in dem viele nur eine abgeschwächte Varietät des virulenten Diphtheriebazillus erblickten, und die Thatsache, dass der Diphtheriebazillus eine exquisit toxische Bakterienart ist, lassen es natürlich erscheinen, dass die Frage von der Virulenz der Diphtheriebazillen genauen exacten Forschungen unterworfen wurde.

Dr. v. Hofmann-Wellenhof[1]) fand bei 7 Fällen von Diphtherie, als er ihre Virulenz gegenüber Meerschweinchen prüfte, ganz verschiedene Grade von Virulenz, die sich durch kürzere oder längere Krankheitsdauer und die Grösse der Dosen kennzeichneten. Mehr durch zufällige Beobachtung fand er dann, dass virulente Kulturen nach vier Wochen die Virulenz wenigstens grösstenteils eingebüsst hatten, also abgeschwächt waren. Die von den alten Kulturen abgenommenen Tochterkulturen zeigten aber wieder den früheren hohen Virulenzgrad, so dass die frisch angelegten 2—5 Tage alten Kulturen in der 30. Generation — immer nur auf künstlichen Nährböden gezüchtet — noch gerade so virulent waren, wie die Stammkulturen vor 20 Monaten. Diese Beobachtung bestätigen Roux und Yersin[2]). Auch ihre Diphtheriekulturen verloren all-

mählich ihre Virulenz, kehrten aber bei Uebertragung auf neues Nährsubstrat zur vollen Virulenz zurück.

Auch Brieger und Fränkel[3]) machen auf die qualitativen Verschiedenheiten in der pathogenen Wirkung der Kulturen je nach ihrer Herkunft aufmerksam. Nimmt man eine Anzahl frisch gewonnener Kulturen von verschiedenen Fällen herstammend und impft mit möglichst gleichen Mengen Meerschweinchen, so tritt der Tod in sehr verschiedenen Zeiten, 24—48 Stunden, und noch später ein.

In Gegensatz zu diesen Kulturen, deren geringere Virulenz auf der Herkunft beruht, stellen sie diejenigen, die durch natürliche Abschwächung im Verlaufe der Kultur auf künstlichen Nährböden ihre infektiösen Eigenschaften mehr oder weniger eingebüsst haben. Die Verfasser hatten erwähnt, dass sich die Diphtheriebazillen ziemlich rasch an das ihnen anfänglich fremde Agar und Glycerin gewöhnen. Damit geht Hand in Hand eine schnell erfolgende Abschwächung der Virulenz. Schon nach einigen Generationen, nach 3—4 Wochen, versagt hier und da eine Übertragung auf sonst empfängliche Tiere, oder der exitus tritt sehr viel später ein. Schliesslich können die Kulturen ganz unwirksam werden. Während bei einigen Kulturen die Virulenz sehr schnell abgeschwächt wird, erhalten andere Kulturen selbst nach monatelanger Züchtung ihre Virulenz. In einer zweiten Arbeit weisen Roux und Yersin[5]) an der Hand von 39 Fällen die grossen Schwankungen in der Virulenz von Diphtheriekulturen nach, die alle aus geheilten menschlichen Diphtheriefällen angelegt waren. Mit diesen wurden Impfungen an Meerschweinchen vorgenommen. 17 erlagen in weniger als 3 Tagen, 7 in 4—9 Tagen, in 5 Fällen erlag nur ein Teil der Tiere, in 10 Fällen zeigten sich die Bazillen ganz oder grösstenteils unwirksam und erzeugten nur ein lokales Ödem. Abgeschwächte Virulenzgrade der Bazillen trifft man regelmässig am Ende schwerer

Diphtherien, die Abschwächung findet in den Diphtheriemembranen selbst statt.

Th. Escherich[5]) findet bei seinen Kulturen ein rasches Ansteigen der Virulenz auf ihr Maximum innerhalb 1—2 Tagen. Vom 3.—4. Tage ab war bereits eine Abnahme der Toxität bemerkbar, die sich durch längere Krankheitsdauer der geimpften Tiere zu erkennen giebt. Vom 5.—6. Tage ab konnten von manchen Kulturen schon erhebliche Mengen den Tieren injiziert werden, ohne dass die Tiere zu Grunde gingen. Im Allgemeinen scheinen die weniger stark alkalischen Kulturen die Toxität länger zu bewahren. Ausserdem war auch ein verschiedenes Verhalten der aus den einzelnen Fällen gezüchteten Bazillen bemerkbar in der Art, dass stärker virulente Kulturen länger ihre toxischen Eigenschaften bewahren als die schwächer virulenten. — Auch Abbot[6]) bestätigt alle diese Beobachtungen, dass die Virulenz der Diphtheriebazillen den grössten Schwankungen in ihrem Intensitätsgrade unterworfen ist, so dass bald volle Virulenz, bald ausgesprochene Abschwächung vorhanden ist.

Ich selber kann diese Angaben in soweit bestätigen, als es sich um die Abschwächung in Kulturen handelt, da ich bei meinen Arbeiten im hygienischen Institut in Greifswald vielfach Gelegenheit hatte, mich davon zu überzeugen, dass Diphtheriekulturen spontan und oft sehr schnell ihre Virulenz verlieren.

Ich komme nun zu der künstlichen Abschwächung der Virulenz der Diphtheriebazillen. Roux und Yersin hatten durch Einwirkung höherer Temperaturen keine Abschwächung erreichen können, während Brieger und Fränkel[7]) in der Fortsetzung der vorher zitierten Arbeit angeben, dass es ihnen ohne grosse Schwierigkeiten gelungen sei, die Diphtheriebazillen durch Züchtung in höherer Temperatur erheblich in ihrer Virulenz abzuschwächen.

Allerdings ist den Forschern weder hierbei noch bei dem anderen weiter unten abzuhandelnden Verfahren gelungen, den anfänglich erreichten Grad der Abschwächung festzuhalten, da die Kulturen oft in ganz willkürlicher und unberechenbarer Weise zur vollen Virulenz zurückkehrten. Ich schalte hier ein Verfahren ein, welches Roux und Yersin[8]) benutzen, um die Virulenz abzuschwächen. Bei möglichst ausgiebigem Sauerstoffzutritt, Luftdurchleitung und gleichzeitiger Einwirkung einer Temperatur von 30,5° erhielten sie Kulturen, die Meerschweinchen nicht mehr töteten. Ferner wandten die beiden Autoren die kombinierte Einwirkung des Austrocknens und der Luft zur Abschwächung an. Eine 5 Monate lang getrocknete Pseudomembran lieferte auf Serum gebracht, zahlreiche, aber völlig unvirulente Kulturen.

Neuerdings hat Abel[9]) die Einwirkung der Winterkälte auf Diphtheriebazillen geprüft und eine, wenn auch nur geringe Virulenzabnahme gefunden, die er durch Verimpfungen nachweist. Zugleich fand er, dass bei gewöhnlicher Zimmertemperatur eine schnellere Virulenzabnahme als in der Winterkälte stattfand.

Brieger und Fränkel gelang es auch, durch Zusatz antiseptischer Mittel z. B. Kaliumbichromat und Gentianaviolett zu den Nährböden, also durch chemische Agentien, eine Abschwächung der Virulenz zu erreichen.

Ebenfalls auf chemischem Wege hat eine Abschwächung der Virulenz Dr. Aronson[10]) erreicht und zwar auf folgende Weise. Aronson liess auf Diphtheriekulturen Formaldehyddämpfe einwirken und fand, dass die Kulturen unter dem Einfluss dieser Dämpfe ihre Virulenz allmählig verloren. Sein Verfahren dabei war folgendes: Auf den Boden der Serumröhrchen, die als Nährböden dienten, brachte er mittels Pipette verschieden konzentrierte Formaldehydlösungen, säte auf das Serum Diphteriebazillen von gleicher

Virulenz aus und konnte nun beobachten, dass die Abschwächung eine verschiedene war je nach der Konzentration der Formaldehydlösung, der Dauer der Einwirkung und der Höhe der Serumschichten.

Als Ausgangsmaterial hatte Aronson sehr virulente Kulturen benutzt. Kaninchen wurden nach subkutaner Applikation von 1 ccm. einer Aufschwemmung in sterilisiertem Wasser stets in 2—3 Tagen unter charakteristischen Erscheinungen getötet. Ein mittelgrosses Kaninchen, welches mit einer Aufschwemmung von Diphtheriekultur geimpft wird, die unter Formaldehyddampf Sol. 1 : 250, 5 Tage lang im Brütschrank gewachsen war, stirbt erst nach $4^1/_2$ Tage, trotzdem die ganze mit der Platinnadel abgekratzte und mit wenig sterilisiertem Wasser aufgeschwemmte Kultur benutzt war.

Ein zweites kleines Kaninchen erhielt subkutan die Aufschwemmung einer 14 Tage lang unter Formaldehyddampf, Sol. 1 : 150, gehaltenen Diphtheriekultur. Die Kultur selbst erzielt beim Ausstrich schöne Kolonien, ist also entwicklungsfähig. Trotzdem ist das Tier nach 9 Tagen bis auf geringe Abmagerung völlig gesund. Soweit war die Virulenz innerhalb zweier Wochen herabgemindert.

In einer zweiten Arbeit giebt Aronson[11]) einige weitere Daten und findet seine früheren Angaben, dass der Grad der Abschwächung verschieden ist je nach der Konzentration der am Boden befindlichen Formaldehydlösung, der Dauer der Einwirkung und der Höhe der Serumschichten, bestätigt. Er prüfte nun nicht mehr diese Kulturen direkt, sondern eine durch Abimpfung gewonnene Bouillonkultur nach 2tägigem Aufenthalt im Brütschrank.

Von der Ausgangskultur genügte 0,01 ccm., um ein 250 gr. schweres Meerschweinchen in 4 Tagen zu töten. Davon wurde auf ein Serumröhrchen, an dessen Boden sich $^1/_2$ ccm. Formaldehydlösung, Sol. 1 : 200, befand, überge-

impft. Nach 4tägigem Aufenthalt im Brütschrank fanden sich schöne Kulturen. Diese wurden auf Bouillon übergeimpft, und von dieser war nach 2tägigem Wachstum 0,1 ccm. nötig, um ein Meerschweinchen von demselben Gewicht in 4 Tagen zu töten.

Ob diese Virulenzgrade bei weiteren Verimpfungen haltbar sind, ist nicht untersucht worden.

Die Rückkehr zur Virulenz haben besonders Roux und Yersin[12]) und Aronson[13]) herzustellen gesucht, und ihre Versuche haben Erfolg gehabt. Durch successive Passage konnten die beiden französischen Forscher bei ganz abgeschwächten Kulturen eine Rückkehr zur Virulenz nicht mehr erreichen; Aronson dagegen erzielte eine Steigerung dadurch, dass er Meerschweinchen infizierte, nach dem Tode dann kleine Partikel aus der haemorrhagisch-ödematösen Umgebung der Infektionsstelle auf eine Reihe Serumröhrchen ausstrich, von denen er dann unschwer Reinkulturen erreichen konnte. Bei mehrfacher Ausführung dieser Passage durch den Thierkörper, brachte Aronson Ausgangskulturen, von welchen 0,1 ccm mittelgrosse Kaninchen in 4 Tagen töteten, zu solcher Virulenz, dass 0,008 bis 0,009 ccm genügten, um den Tod herbeizuführen.

Ganz anderer Art ist das Verfahren von Roux und Yersin[11]). Ihnen gelang es, Diptheriebazillen, die noch leichte Einwirkung auf Meerschweinchen zeigten, dadurch virulenter zu machen, dass sie gleichzeitig mit sehr wirksamen Erysipelkokken zusammen verimpft wurden. Einzeln war keine der Infektionskrankheiten im Stande, den Tod der geimpften Tiere herbeizuführen, der Mischinfektion erlagen sie mit den Läsionen der Diphterie. Durch diese Passage gewinnt der Diphtheriebazillus eine konstant bleibende Steigerung der Virulenz.

Aehnliche Resultate hatte v. Schreider[15]), der allerdings seine Versuche nur mit Stoffwechselprodukten beider Mikro-

organismen anstellte. Auch Barbier[16]) fand Bestätigung der Angaben seiner Landsleute Roux und Yersin. Mya[17]) konnte gleichfalls beobachten, dass gleichzeitige Infektion von Diphtheriebazillen und Streptokokken eine entschiedene Erhöhung der Virulenz der Diphteriebazillen herbeiführte.

Sehr genaue und exacte Untersuchungen über die Erhöhung der Virulenz der Diptheriebazillen durch gleichzeitige Injektion von Streptokokkenkulturen hat Funk[18]) geliefert. Der Autor nimmt allerdings an, dass die Steigerung nicht eine derartig hohe ist, wie bisher angenommen wird; vorhanden ist sie jedenfalls. Er beweist dies durch antidiphtherische Behandlung der Versuchstiere mittelst Behring'schen Heilserums. Bei denjenigen Versuchstieren, die mit beiden Kulturen geimpft waren, musste die Heilserumdosis erheblich gesteigert werden, um eine Heilung zu erzielen.

Bernheim[19]) fand ebenfalls eine Virulenzsteigerung der Diphtheriebazillen durch Streptokokken. Die Intensität der Diphtherieinfektion stieg bei Anwesenheit von Streptokokken, während nach Beobachtungen des Verfassers Staphylokokken keinen oder doch nur geringen Einfluss auf die Virulenzsteigerung der Diphtheriebazillen haben.

Diese Befunde, soweit sie sich auf die Symbiose von Streptokokken und Diphtheriebazillen erstrecken, hat auch Hellström[20]) gemacht.

Litteratur.

1. v. Hofmann-Wellenhof: Untersuchungen über den Klebs-Löffler'schen Bazillus der Diphtherie und seine pathogene Bedeutung. Wiener med. Wochenschr. 1888 No. 34.

2. Roux et Yersin: Contribution à l'étude de la diphtherie. Annales de l'Inst. Pasteur 1888. T. II. No. 12.

3. Brieger u. Fränkel: Untersuchungen über Bakteriengifte I. Berl. Klin. Wochenschr. 1890. No. 11.

4. Roux et Yersin: Contribution à l'étude de la diphtherie. Annales de l'Inst. Pasteur 1890. T. IV. No. 7 p. 385.

5. Th. Escherich: Zur Frage des Pseudodiphtheriebazillus und der diagnostischen Bedeutung des Löffler'schen Bazillus. Berl. Klin. Wochenschr. 1893 No. 21—23.

6. A. C. Abbott: The relation of the Pseudo-Diphtheritic Bazillus to the Diphtheritic Bazillus. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. II. 1891. No. 15 p. 110. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1892. B. XII. S. 305.

7. Brieger und Fränkel: Untersuchungen über Bakteriengifte II. Ueber Immunisierungsversuche bei Diphtherie. Berl. Klin. Wochenschr. 1890. No. 14. S. 1133.

8. Roux et Yersin: l. c. 4.

9. Abel: Versuche über das Verhalten der Diphtheriebazillen gegen Einwirkung der Winterkälte. Centralbl. für Bact. u. Par. 1895. B. XVII. S. 550.

10. Dr. Aronson: Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie und immunisierende Substanz bei Blutserum. Berl. Klin. Wochenschr. 1893. No. 25—26.

11. Dr. Aronson: l. c.

12. Roux et Yersin: l. c.

13. Dr. Aronson: Berl. Klin. Wochenschr. 1892. No. 30. S. 750.

14. Roux et Yersin: l. c.

15. v. Schreider: Ueber Mischkulturen von Streptokokken und den Diphtheriebazillen. Centralbl. f. Bact. u. Paras. 1892. B. XII. No. 9.

16. Barbier: De quelques associations Microbiennes dans la Diphtherie. Archives de méd. expérim. Mai 1891.

17. Mya G: Mitteilungen aus dem XI. internationalen medizinischen Kongresse in Rom. Referent: G. Sanarelli. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1894. B. 15. S. 682.

18. Funk: Experimentelle Studien über die Frage der Mischinfection bei Diphtherie. Zeitschrift f. Hygiene 1894. B. 17.

19. Bernheim: Ueber Mischinfektion bei Diphtherie. Zeitschrift für Hygiene 1894. B. 18.

20. Hellström G: Faktorer i. differiens etiologi etc. Hygiea 1894 H. 7. p. 40. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Paras. 1895. B. XVII. S. 37.

XIII. Cholera.

Mit dem Diphtheriebazillus hat auch der Bazillus oder Vibrio der asiatischen Cholera die Eigenschaft gemein, in künstlichen Kulturen in seiner Virulenz, und zwar oft sehr schnell, abgeschwächt zu werden. Es ist dies heute eine ganz bekannte Thatsache, mit der jeder, der mit Cholerakulturen experimentiert, zu rechnen hat.

Ausgesprochen wurde die Thatsache zuerst von Hueppe auf dem VII. internationalen Kongress für innere Medizin am 10. April 1888. Er hatte vielfach beobachtet, dass Cholerakulturen in Bouillon, deren Ausgangsmaterial in relativ geringer Menge genügt hatte, den Choleraprozess bei Meerschweinchen vom Peritoneum her auszulösen, später dies nicht mehr, oder doch nur in beträchtlich grösserer Menge thaten. In seiner Arbeit über die Giftigkeit der Cholerabakterien hat Hüppe[1]) diese Beobachtung auch niedergelegt. Gerade in Gelatine, Bouillon, Agar kann man öfters eine spontane Abnahme der Virulenz beobachten, besonders wenn die Umzüchtung etwas langsam vorgenommen wird.

Löwenthal[2]) bestätigt die Thatsache und setzt sie als allgemein bekannt voraus. Zäslein[3]) hatte Kulturen, die, 4 Jahre lang auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet, jede Virulenz eingebüsst hatten.

Im hygienischen Institut zu Greifswald hatten hochvirulente Cholerakulturen, die von verschiedenen, hauptsächlich aus Wollin eingelieferten, tötlich verlaufenen Cholerafällen herstammten, innerhalb sechs Monaten durch Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden ihre Virulenz fast völlig eingebüsst, so dass Meerschweinchen kaum noch und zwar nur mit sehr grossen Dosen getötet werden konnten. Auch Gamaleïa[4]) sah Cholerakulturen bei Kultivierung auf künstlichen Nährböden ihre Virulenz allmählig einbüssen.

Haffkine[5]) züchtete, um das Gift abzuschwächen, Cholerakulturen bei constanter Temperatur von 39° unter fortwährender Lüftung. Um das sehr schnelle Absterben zu verhindern, übertrug er sie alle 2—3 Tage auf frische Nährböden. Auf diese Weise gelangte Haffkine in den Besitz von Kulturen, deren Virulenz soweit abgeschwächt war, dass subkutane Verimpfung bei Meerschweinchen ohne Erfolg blieb.

Bestätigt wurden Haffkines Angaben durch Jawein[6]), der sie nachprüfte. Ebenso haben Gruber und Wiener[7]) bei ihren „Cholera-Studien" bemerkt, dass aërobe Cholerakulturen bei Brütwärme gehalten, mit zunehmendem Alter „mit erstaunlicher Schnelligkeit ihre Virulenz einbüssen." Gottschlich und Weigand[8]) konnten diese Thatsache bestätigen und fanden, dass eine kolossale Abnahme der Individuenzahl der bei 37° gezüchteten Kulturen diese Virulenzabnahme erklärte. —

Die Rückkehr zur Virulenz suchte Löwenthal[9]) durch Züchtung auf einem besonders präparierten Nährboden herzustellen, bei dem der Pankreassaft des Schweines eine Hauptrolle spielt. Wichtig ist, dass dieser Nährboden in der üblichen Weise sterilisiert war. Schon nach 24 Stunden will Löwenthal eine Zunahme der Virulenz mit der ersten Generation konstatiert haben. Die Virulenz nimmt mit der Dauer der Kultivierung und der Zahl der Generationen zu. Der Autor schreibt die Fähigkeit, die Virulenz zu steigern, dem Pankreassafte zu, indem derselbe bei Gegenwart eiweissartiger und peptonisierter Substanzen die gifterzeugende Wirkung des Vibrio bedingt. —

Zäslein[10]) konnte bei seinen Nachprüfungen Löwenthals Angaben nicht bestätigen. Als Ausgangskultur hatte er eine 4 Jahre lang auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete und jeder Virulenz beraubte Cholerakultur. Als er dagegen nicht sterilisierten, möglichst keimfrei aufgesammelten

Pankreassaft vom Rinde, der alkalisiert war, als Nährboden benutzte, nahm die Virulenz der Choleravibrionen sehr schnell zu, jedoch musste wegen der Unmöglichkeit der Reinkultur erst durch Plattenverfahren eine Reinigung vollzogen werden.

Die Behauptungen Löwenthals werden von Hüppe[11]) aufs Heftigste angegriffen. Auf diese Auseinandersetzungen einzugehen, ist hier nicht am Platze. In dieser Schrift giebt Hüppe ein Verfahren an, um die Virulenz der abgeschwächten Cholerabazillen zu steigern und zwar wendet er ebenfalls einen Nährboden dazu an. Er hatte nämlich die Beobachtung gemacht, dass bei anaërober Züchtung der Cholerakulturen niemals eine Abnahme der Virulenz eintritt. Da ferner nach seinen Beobachtungen besonders die Eiweisskörper für die pathogenen Bakterien ein geeignetes Nährsubstrat sind, so schloss er, dass die Choleravibrionen bei richtiger Wahl der Albumimate und bei Luftabschluss besonders gut gedeihen müssten. Er fand seine Vermutungen bestätigt. In ihrer Virulenz stark abgeschwächte Kulturen verimpfte Hüppe[12]) durch eine feine Oeffnung in ein Hühnerei hinein und schloss darauf die Oeffnung luftdicht. Er konnte nun beobachten, dass in der That die Virulenz sich steigerte und schliesslich einen sehr hohen Grad erreichte. Dies Verfahren ist im hygienischen Institut in Greifswald ebenfalls, allerdings nicht immer mit Erfolg angewendet worden. —

Alle übrigen Verfahren, abgeschwächte Cholerakulturen zu höherer Virulenz zurückzuführen, beruhen auf demselben Prinzipe; nämlich die Virulenz zu steigern durch die Passage durch den Tierkörper. Modifikationen mancher Art sind dabei ausgegeben worden. L. Mac, Edin, Milles[13]), fanden bei ihren Studien in Shangai, dass sich beim Durchgang durch den Körper des Meerschweinchens jedesmal die Virulenz erhöhte, dergestalt, dass nun kleinere Dosen zu tötlichen Infektionen führten. Gamaleïa[14]) giebt in einer Abhandlung, die sich mit der Virulenzsteigerung des

vibrio Metschnikovi befasst, auch einige Daten über die Virulenzsteigerung des Cholerabazillus. Die an sich wenig empfänglichen weissen Ratten erliegen leicht der Injektion durch die Thoraxwand in die Lunge und es findet bei successiver Uebertragung eine Virulenzsteigerung statt. In einer zweiten Schrift giebt derselbe Autor eine andere Steigerung der Virulenz der Cholerabakterien an: 1—3 ccm einer Emulsion von Agarkultur des Cholerabazillus in sterilem Wasser werden einer weissen Ratte in die rechte Lunge injiziert. Die Ratte stirbt nach 24 Stunden und hat ein pleuritisches Exsudat, das Cholerabazillen fast oder ganz in Reinkultur enthält. Dieses Exsudat wird mit etwas sterilisiertem Wasser versetzt und der folgenden Ratte auf dieselbe Weise injiziert. Auf diese Weise findet zunächst eine starke Vermehrung der Cholerabazillen im Blute der erlegenen Tiere statt und die Virulenz wird bedeutend gesteigert. — Eine dritte Modifikation Gamaleïas in der Virulenzsteigerung ist die Passage durch Meerschweinchen mit nachfolgender Ueberimpfung auf Tauben. Schon nach wenigen Passagen durch die Tauben erlangen die Cholerabazillen eine solche Giftigkeit, dass 1 -2 Tropfen Taubenblutes in 8—10 Stunden Tauben und noch kleinere Dosen auch Meerschweinchen töten.

Diese letzte Modifikation wurde von Zäslein[15]) nachgeprüft und bestätigt.

Haffkine[16]) brachte, um die Virulenz zu steigern, eine Menge einer Reinkultur, die mehrfach tötlich war in die Bauchhöhle des ersten Tieres. In der Peritonealhöhle findet sich mehr oder weniger reichhaltiges flüssiges Exsudat, in welchem Cholerabazillen massenhaft angetroffen werden. Dieses Exsudat liess er mehrere Stunden lang bei gewöhnlicher Temperatur der Luft ausgesetzt stehen und impfte dann damit andere Tiere. Hat das Gift eine Reihe von Tieren auf diese Weise passiert, so hat es einen sehr hohen

Virulenzgrad erreicht, so dass wenige Tropfen genügen, um Tiere in 8—10 Stunden zu töten. Zugleich wird die Virulenz konstant d. h. eine bestimmte Menge tötet Tiere in derselben Zeit.

Im hygienischen Institute in Greifswald wird ein ähnliches Verfahren verfolgt. Soll eine in ihrer Virulenz abgeschwächte Kultur zur Virulenz zurückgebracht werden, so wird einem Meerschweinchen eine so grosse Menge einer Reinkultur intraperitoneal eingeimpft, dass es trotz der abgeschwächten Virulenz zu Grunde geht und dann wird in successiver Reihenfolge jedesmal aus dem Exsudate des vorhergehenden das folgende geimpft. Schon nach wenigen Passagen ist die Virulenz erheblich gesteigert und erreicht dann bald ihren ehemaligen Grad.

Solz und Popoff[17]) führen ebenfalls an, dass es ihnen gelungen ist, durch Passagen durch verschiedene Tiere den Choleravibrio in seiner sehr starken Virulenz zu erhalten und zu steigern.

Gamaleïa[18]) stellte sich zu seinen Impfungen besonders virulente Kulturen des Vibrio Metschnikoff her durch die Passage von Kaninchen zu Kaninchen. Kaninchen sind an sich für den genannten Vibrio wenig empfänglich, erliegen aber einer Injektion von 2—4 ccm. virulenten Taubenblutes in die Lunge. Das hierbei auftretende pleuritische Exsudat, das den Vibrio in grossen Mengen enthält, wird weiter in die Lunge gesunder Tiere verimpft und es kommt auf diesem Wege schliesslich eine solche Steigerung der Virulenz zu Stande, dass $^1/_2$ Tropfen des Exsudats genügt, um 1 Kaninchen in 3—4 Stunden zu töten.

Dieselbe Thatsache konstatiert derselbe Autor[19]) in einer zweiten vorher bereits zitierten Arbeit, wobei er die Bemerkung macht, dass die Virulenz keine haltbare ist, sondern verschwindet, sobald die Vibrio ausserhalb des Körpers anf künstlichen Nährböden gezüchtet wird.

Litteratur.

1. Hüppe: Über die Giftigkeit der Cholerabakterien und die Behandlung der Cholera. Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 33.
2. Löwenthal: Virus et vaccin cholérique. Semaine médicale 1888. No. 35.
3. Zäslein: Culla vaccinazione del Cholera. Rivista clinica, Archivo, italiano di Clinica Medica. 1890. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1890. B. VII, S. 682.
4. Gamaleïa: Vibrio Metschnikovi. Exaltation de sa virulence. Annales de l'Inst. Pasteur 1889. No. 11. p. 609.
5. Haffkine: Le choléra asiatique chez le cobaye. La semaine médicale 1892. No. 36.
6. Jawein: Observations sur des cobayes immunisés par les vaccins anticholériques vivants. Annales de l'Inst. Pasteur 1892 T. VI No. 10 p. 708.
7. Gruber und Wiener: Cholerastudien. Archiv f. Hygiene B. XV. S. 241.
8. Gotschlich und Weigand: Über die Beziehungen zwischen Virulenz und Individuenzahl einer Cholerakultur. Zeitschrift f. Hygiene 1895. B. XX. H. III. S. 370.
9. Löwenthal: Expériences biologiques et thérapeutiques sur le choléra. Compt. rend. 1888. T. 107. p. 1169 ff.
10. Zäslein l. c.
11. Hüppe l. c.
12. Hüppe: Sur la virulence des parasites du choléra. Compt. rend. 1889. T. 108. p. 105 ff.
13. Mac L., Edin and Milles: An inquiry in to the causation of asiatic Cholera. Ref. Centralbl. f. Bakt. und Par. 1889. B. VI. S. 107.
14. Gamaleïa l. c.
15. Zäslein l. c.
16. Haffkine l. c.
17. Solz und Popoff: Zur Frage über die Virulenzsteigerung des Choleravibrio und die sogenannte . . . Wratsch. 1894. No. 16, 18, 21, 22. Ref. Centralbl. f. Bakt. und Par. 1895. B. XVII. S. 920.
18. Gamaleïa: Vibrio Metschnikovi. Vaccination chimique. Annales de l'Inst. Pasteur 1889. T. III. No. 10. p. 542.
19. Gamaleïa l. c. 4.

Ich wende mich nun zu der Gruppe derjenigen pathogenen Bakterien, die unter dem Namen Microkokken zu-

sammengefasst werden, und werde der Reihe nach den Streptokokkus des Erysipels, die pyogenen Kokken und den Pneumokokkus behandeln.

XIV. Streptokokkus des Erysipels.

Dass der Streptokokkus des Erysipels der natürlichen Abschwächung auf künstlichen Nährböden sehr unterworfen ist, beobachtete bereits Fehleisen[1]), der zuerst Reinkulturen dieses Microorganismus züchtete. Der Streptokokkus hat diese Eigenschaft, wie weiter unten gezeigt werden wird, mit den ihm verwandten Eiterkokken gemeinsam. Die Thatsache wurde von Dr. Emmerich und Dr. di Mattei[2]) in vollstem Masse bestätigt. Beide Forscher waren, angeregt durch Fälle analoger Art, auf den Gedanken gekommen, Milzbrandinfektion durch Einspritzung von Erysipelaskulturen zu bekämpfen. Da sie das Resultat der Heilversuche von dem Virulenzgrade der Erysipelkokken abhängig machten, war es natürlich, dass ihre Beobachtungen darauf sich lenkten. Nach ihnen ist keine andere Bakterienart von so wechselndem Virulenzgrade wie die Erysipelkokken. Je länger die Erysipelkokken in künstlichen Kulturen, Bouillon oder Nährgelatine, gezüchtet werden und je länger namentlich die Intervalle sind, in denen die Kulturen auf frische Nährsubstrate übertragen werden, um so geringer wird die Virulenz, und es gelang leicht, durch fortgesetzte Kulturen in künstlichen Nährmedien die Erysipelkokken so vollkommen abzuschwächen, dass sie nicht einmal mehr Mäuse töteten. Auch Manfredi und Traversa[3]) bestätigten die Wandelbarkeit der Virulenz bei dem Streptokokkus Erysipelatos. Die Virulenz der in Peptonfleischbrühe kultivierten Kulturen war trotz desselben Ausgangsmaterials bald eine sehr verschiedene.

Auch die Temperatur spielt nach ihren Angaben eine

Rolle in der Abschwächung. Lange bei 37° gehaltene Kulturen sind weniger virulent als solche, die bei 28—30° gestanden haben.

Abschluss von Sauerstoff lässt eine Steigerung der Virulenz wahrnehmen; damit steht nach den beiden Autoren die Beobachtung in Zusammenhang, dass in älteren Kulturen keine Anhäufung des Giftes stattfindet, weil eben der Einfluss des Sauerstoffes dasselbe zerstört.

Dr. Axel Holst[4]), der einen Fall von recidivierendem Mammacarcinom behandelte, fand ebenfalls, dass der Streptokokkus Erysipelatos durch mehrere Umzüchtungen und nach der gewöhnlichen Koch'schen Methode fortgezüchtet seine Virulenz sehr bald einbüsst.

Eine Steigerung der Virulenz des abgeschwächten Erysipelkokkus will E. Klein[5]) gefunden haben durch Mitverimpfung von Stoffwechselprodukten des Proteus vulgaris. Zur Kontrolle werden mit den abgeschwächten Kulturen des Erysipelkokkus (auf welche Weise die Abschwächung erreicht worden ist, ist nicht angegeben) Kaninchen geimpft, während gleichzeitig anderen Kaninchen die abgeschwächte Kokkenkultur mit den sterilisierten Kulturen des Proteus vulgaris appliziert wird. Die ersteren sterben nicht, während die zweite Reihe nach 1—3 Tagen an einer Allgemeininfektion zu Grunde ging. Ob beide Substanzen gleichzeitig oder nacheinander injiziert werden, ist ohne Einfluss.

Nach Ansicht von Klein hat der abgeschwächte Erysipelkokkus auf diese Weise seine ursprüngliche Virulenz wieder erhalten durch die Stoffwechselprodukte eines Saprophyten, wie der Proteus vulgaris.

Litteratur.

1. Fehleisen: Die Aetiologie des Erysipels. Berlin 1883.

2. Dr. Emmerich und Dr. di Mattai: Vernichtung von Milzbrandbazillen im Organismus. Fortschr. d. Medizin B. V. 1887. No. 20. S. 653.

3. Manfredi e Traversa: Sull'azione fisiologica et tossica dei prodotti di cultura delle Streptokokko del'Erisipela. — Giornale Internationale delle Scienze Mediche. Ann. X. 1888. Ref. Centralbl. für Bakt. und Par. 1888. B. IV. S. 463.
4. Dr. Axel Holst: Ein Fall von Carcinoma Mammae (Recidiv) mittelst Erysipelimpfung behandelt.
5. E. Klein: On concurrent inoculation of different infektions in the same animal body. Annal Report of the Local Gouvernement Board 1889—90. Supplement containing the Report the Medical Officer 29. Ref. Centralbl. für Bakt. und Par. 1892. B. XII. S. 690.

XV. Streptokokken.

Eine Thatsache, die jedem, der bakteriologisch gearbeitet hat, bekannt ist, ist die, dass die Streptokokken eine ganz verschiedene Virulenz besitzen können, und ihre Virulenz, sowie ihre Lebensdauer überhaupt nur kurze Zeit bewahren. Fast jeder Autor, der mit Streptokokken experimentiert hat, bestätigt diese Thatsachen.

Lewy[1]) fand bei seinen Untersuchungen über die Microorganismen der Eiterung, dass gerade ihr Virulenzgrad dem grössten Wechsel unterworfen ist und zwar abhängig ist von seiner Herkunft. — Streptokokken aus leichten, gutartigen Eiterungen gezüchtet, entfalteten bei Versuchstieren ungleich schwächere Wirkung als die aus Fällen schwerer Pyämie gezüchteten. Dr. Axel Holst[2]) bestätigt die Ansichten Lewy's und die Thatsache, dass Streptokokken durch Stehen bei Luftzutritt ihre Virulenz allmählich verlieren. Standen die Kulturen kürzere Zeit — etwa 1 Woche — bei Körpertemperatur oder zwei Wochen bei Zimmertemperatur, so war die Kultur in ihrer Virulenz stark abgeschwächt, kehrte jedoch bei Umimpfung auf neuen Nährboden zur Virulenz zurück. Hatte die Kultur mehrere Monate bei Luftzutritt gestanden, so war die Abschwächung der Virulenz so gross, dass bei Verimpfungen eine Rückkehr der Virulenz nicht mehr stattfand.

Auch v. Lingelsheim[3]) konstatiert, dass die Virulenz eine der schwankendsten Eigenschaften der Streptokokken sei und sehr schnell verloren gehe, ebenso Knorr[4]) bei seinen experimentellen Untersuchungen über den Streptokokkus longus. Knorr hatte als Ausgangsmaterial Pleuraeiter einer an puerperaler Sepsis gestorbenen Frau von hoher Virulenz, wie sich durch das Tierexperiment nachweisen liess. Mäuse mit 0,1 ccm einer frischen Bouillonkultur geimpft, starben in 26 Stunden; Kaninchen in 36 Stunden. Bei längerer Züchtung auf künstlichen Nährböden verloren die hochvirulenten Kulturen nach und nach ihre Virulenz, so dass sie schliesslich Tiere nicht mehr zu töten vermochten. So zeigte sich, dass aus einer Gelatinekultur, die von einer nach 26 Stunden gestorbenen Maus angelegt war, nach 22 Tagen noch Agar- — nach 30 Tagen Bouillonkulturen noch üppig wuchsen. Am 31. Tage wurde eine Maus mit 0,1 ccm davon geimpft ohne Erfolg. Die Virulenz war im Laufe eines Monats bereits soweit abgeschwächt. Auch eine lange Impfreihe an Kaninchen zeigt allmählige Abnahme und schliesslichen Verlust der Virulenz. Auch beim Ueberimpfen von Kaninchen zu Kaninchen ging die Virulenz merkwürdiger Weise verloren. Streptokokken, die anfangs noch ein Kaninchen getötet hatten, nahmen, statt in die Höhe zu gehen, von Tier zu Tier ab, indem aus dem septikämischen Prozess schliesslich ein lokaler Eiterungsprozess wurde.

Kurth[5]), der bei Impetigo contagiosa Streptokokken nachweisen konnte und Marmorek[6]) machten ebenfalls die Beobachtung, dass die Virulenz der Streptokokken in Bouillonkulturen abnimmt.

Ebenso bestätigt Petruschky[7]) die in sehr weiten Grenzen schwankende Virulenz der infizierenden Streptokokken.

Fast in allen hier angeführten Fällen ist es den Autoren auch gelungen, abgeschwächte Kulturen zur Virulenz zurückzuführen bezw. den bestehenden Virulenzgrad zu erhöhen. Lewy[8]) gelang es, durch Hindurchführung durch den tierischen Organismus die weniger virulenten Microorganismen auf einen höheren Grad der Virulenz zu bringen. Holst[9]), der das Vorkommen verschieden virulenter Streptokokken auch beobachtet hatte, konnte einen schwächeren Virulenzgrad durch Passage durch den Kaninchen- oder Mäusekörper steigern. Um virulente Kulturen zu behalten, liess Knorr[10]) seine Streptokokken von Zeit zu Zeit den Tierkörper passieren. Als Versuchstiere benutzte er Mäuse; die Virulenz stieg in der That zuerst an, blieb aber bald konstant, eine Beobachtung, die von Lingelsheim auch gemacht hat.

Beide Autoren beobachteten ferner die sehr eigentümliche Erscheinung, dass Streptokokken, je öfter sie den Mäusekörper passieren, desto unvirulenter für Kaninchen werden, was in umgekehrter Folge v. Lingelsheim, allerdings nicht immer, nachweisen konnte.

Eine durch Mischinfektion bedingte indirekte Steigerung der Virulenz der Streptokokken führt Dr. Goldscheider[12]) an. Er verimpfte Streptokokken, die an sich schon für Kaninchen virulent waren, zusammen mit Fäulnisbakterien und erreichte dadurch viel heftigere und schneller zum Tode führende Erscheinungen. Abgeschwächte Streptokokken wurden durch Einfluss der putriden Injektion wieder virulent für Kaninchen. Endlich erzeugten völlig virulenzlose Streptokokken unter den angeführten Invasionsbedingungen tötlich verlaufende Streptokokkenerkrankungen. Goldscheider selbst glaubt nicht an eine Virulenzerhöhung oder Rückkehr der Virulenz durch Zusammenwirken der Fäulnisbakterien und der Streptokokken, oder durch eine unmittelbare Einwirkung der ersteren auf die letzteren,

zumal die Streptokokken in Fäulniskulturen zu Grunde gehen. Er nimmt an, dass die putriden Kulturen das Gewebe in einer für die Ansiedlung der Streptokokken günstigen Weise beeinflussen, eine Ansicht, der auch ich mich anschliesse.

Litteratur.

1. Lewy: Ueber die Microorganismen der Eiterung. Ihre Spezifizität, Virulenz, ihre diagnostische und prognostische Bedeutung. Archiv. f. exper. Pathologie u. Pharmakologie B. 29. H. 1 u. 2.
2. A. Holst: Nye forsög med Kjaede kokka fra menneskelige affektioner. (Neue Versuche mit Streptokokken von menschlichen Krankheitsfällen.) Norsk-Magazin for Laegedidenskaben 1891. Sept. Nov. Autoreferat: Centralbl. 1892. B. XI. S. 768.
3. v. Lingelsheim: Beiträge zur Streptokokkenfrage. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskh. 1892. B. XII. S. 318.
4. Knorr: Experimentelle Untersuchungen über den Streptokokkus longus Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 1893. B. XIII. S. 427.
5. Kurth: Ueber das Vorkommen von Streptokokken bei Impetigo contagiosa. Arbeiten aus d. kaiserl. Gesundheitsamte 1893. B. VIII. S. 294.
6. Mamorek: Versuch einer Theorie der septischen Krankheiten p. 131. Stuttgart 1894.
7. Pietruschky: Untersuchung über Infektion mit pyogenen Kokken. Originalreferat. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1895. B. XVII. S. 560.
8. Lewy: l. c.
9. Holst: l. c.
10. Knorr: l. c.
11. v. Lingelsheim: l. c.
12. Goldscheider: Zur Lehre von den durch Streptokokken bedingten Erkrankungen. Centralbl. f. klin. Medizin 1893. No. 33.

XVI. Staphylokokken.

Aus dem nicht ulcerierten Halsgeschwür eines Hundes züchteten Hericourt und Richet[1]) einen Mikrokokkus, den sie für identisch mit dem Staphylokokkus pyogenes albus hielten. Er besass eine hohe Virulenz. Um für Schutzimpfungen gegen ihn Vaccins zu bekommen, schwächten die Verfasser seine Virulenz nach verschiedenen Methoden

stets mit Erfolg ab. Sie züchteten ihn in weniger geeigneter Fleischbrühe und bei hoher Temperatur. Auch durch Stehen bei Luftzutritt trat eine Abschwächung der Virulenz ein.

Dr. Sergi Trombetta[2]) kam bei seinen Untersuchungen über Mischinfektion bei akuten Eiterungen zu ähnlichen Resultaten wie Goldscheider. Er verimpfte völlig abgeschwächte Kulturen, deren Abschwächung vorher durch Tierversuche sicher gestellt war, auf Kaninchen subkutan mit Proteus vulgaris, Blaumilch, Proteus mirabilis und Faeces. In allen Fällen wurde die Wirkung der abgeschwächten Staphylokokken in auffallender Weise erhöht, die Abscesse wurden immer grösser und entstanden viel schneller. Trombetta kommt deshalb zu dem Schluss, dass die nicht pathogenen Microorganismen dem abgeschwächten Staphylokokkus seine Wirksamkeit zurückgeben, also seine Virulenz erhöhen, welche Ansicht allerdings der von Goldscheider nicht entspricht. —

Im Anschluss hieran füge ich die sowohl Streptokokken, wie Staphylokokken betreffenden Untersuchungen von P. Chmelersky[3]) an. Dieser Autor stellte eingehende Untersuchungen über die Einwirkung des Sonnen- und des elektrischen Lichtes auf die Eiterbakterien an. Er fand, dass beide das Wachstum und die Virulenz der Eiterbakterien hemmen bezw. abschwächen. Schon 6stündige Einwirkung des Sonnenlichtes tötet die Eiterbakterien.

Litteratur.

1. J. Héricourt et Ch. Richet: Sur un microbe pyogène et septique (Staphylococcus pyosepticus) et sur la vaccination contre son effet. Compt. rend. 1888. T. 107 p. 690 ff.
2. Dr. Sergi Trombetta: Die Mischinfektion der akuten Eiterungen. Centralbl. f. Bakt. u. Par 1892 B. XII. S. 121.
3. P. Chmelewsky: Zur Frage über die Wirkung des Sonnenlichtes und des elektrischen Lichtes auf die Eiterbakterien. Wratsch. 1892. No. 26. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1892. B. XII S. 175.

XVII. Pneumococcus-Diplococcus.

Unter diesem Abschnitt fasse ich alle diejenigen Microorganismen zusammen, deren Synomymik G. Sternberg konstatiert hat, (Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1892 B. XII S. 53) nämlich: Microbe septicémique salive (Pasteur) Coccus lancéolé (Talamon) Micrococcus Pasteuri (Sternberg) Pneumococcus (Fränkel) Diplococcus Pneumoniae (Weichselbaum) Bazillus salivarius septicus (Flügge, Biondi) Streptokokkus lanzeolatus Pasteuri (Gamaleïa).

Dieser von Fränkel zuerst entdeckte, von Weichselbaum besonders genau studierte Microorganismus ist schon seiner Herkunft nach, direkt aus dem Lungengewebe, von sehr wechselnder Virulenz, wie dies A. Weichselbaum[1]) bereits angiebt, der auch zugleich die Beobachtung machte, dass der Pneumokokkus, auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet, sehr schnell den Höhepunkt seiner Entwicklung erreicht, worauf er schnell seine Virulenz einbüsst und zu Grunde geht. A. Fränkel[2]) teilt in seiner dritten Arbeit über die Microkokken der gemeinen fibrinösen Pneumonie eine Reihe von Beobachtungen mit über die Wachstumsverhältnisse dieses Kokkus auf künstlichen Nährböden und bezeichnet als charakteristisch für seinen Microorganismus die Schnelligkeit, mit welcher derselbe bei Kultivierung auf Agar-Agar seine pathogenen Eigenschaften verliere. Schon nach 8—10 Tagen ist die Abnahme der Virulenz eine bedeutende. Eine schwache, aber deutliche Alkalescenz lässt die Virulenz der Kulturen bis zum 24. Tage sich erhalten. — Diese Beobachtungen sind vielfach bestätigt worden. Biondi[3]) fand bei seinen Untersuchungen über die pathogenen Microorganismen des Speichels, dass die Kulturen des Pneumokokkus, oder wie er ihn nennt „Bazillus salivarius septicus", bei höherem Alter ihre Virulenz allmählig verlieren. Während gesunde Tiere durch Injektion von 0,2 ccm der frischen Kultur regelmässig getötet

wurden, brauchte man nach 15—20 Tagen, um diesen Effekt zu erzielen, 1—2 ccm derselben Kultur. In gleicher Weise verloren Kulturen, die Dr. Bordoni-Uffreduzzi[4]) aus dem Exsudate einer Cerebro-Meningitis angelegt hatte, schon nach einigen Tagen ihre infektiöse Wirkung. Bordoni suchte dieser Abschwächung dadurch zu begegnen, dass er täglich Fortpflanzungen in neue Agarröhrchen vornahm, die er stets bei gleicher Temperatur zwischen 32° und 35° hielt. Es gelang ihm auf diese Weise bis zur 150. Generation zu kommen. Trotzdem schwächten sich die pathogenen Eigenschaften gegenüber den Kaninchen ab, so dass nach der 30. Generation eine grosse Menge Kultur nötig war, um ein Tier durch Injektion in die Bauchhöhle zu töten. Die Krankheitsdauer betrug 4—5 Tage. Nach der 60. Generation blieb bei derselben Impfmenge das Kaninchen am Leben. Die Impfstelle zeigte keine Spur von Entzündung.

Guido Banti[5]) züchtete in 2 Fällen einer akuten, purulenten primären Meningitis aus den Exsudaten einen Kapselkokkus, der sich morphologisch und kulturell mit dem Fränkelschen Diplokokkus deckt. Die Virulenz verliert er nach Angaben Bantis innerhalb wie ausserhalb der Tierkörper sehr schnell. Reihenimpfungen an Kaninchen und Ratten mit dem meningitischen Exsudate vorgenommen liessen eine rasche Abschwächung der Virulenz erkennen. Bereits das sechste Kaninchen und die 10. Ratte überstanden den Eingriff. Die Thatsache der natürlichen Abschwächung des Pneumokokkus bestätigt auch Klein[6]). Alle Kulturen, sowohl die aus der menschlichen Lunge als auch die aus dem Blute, der Lunge und Milz eingegangener Mäuse erhaltenen, verlieren bei Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden ihre Virulenz allmählig.

In einer sehr eingehenden Untersuchung über den Diplokokkus pneumoniae, in der Kruse und Sergio

Pansini[7]) auf die verschiedensten morphologischen und biologischen Eigenschaften dieses Microorganismus und seiner „Spielarten, Varietäten" eingehen, untersuchen die beiden Autoren auch die Virulenz des Diplokokkus und ihm verwandter Arten aufs Genaueste. Sie konstatieren, dass bereits von Hause aus die Virulenz des Pneumokokkus eine sehr variable sein kann. Der sehr virulente Diplokokkus macht auf dem Wege der Kultur und künstlichen Nährmedien alle Grade der Virulenz durch, welche man als Eigenschaften der unter natürlichen Verhältnissen vorkommenden Varietäten findet. Doch ist die Schnelligkeit, mit der die Abschwächung vorgeht, verschieden.

In Gelatinekulturen verliert der Microorganismus schnell seine Virulenz. Höchst virulente Kulturen waren schon nach 1 monatlichem Aufenthalt frisch in Bouillon übertragen nur noch pyogen. —

Die zweite Art der natürlichen Abschwächung, die im lebenden Tierkörper einer für den betreffenden Krankheitserreger wenig empfänglichen Rasse hat Biondi[8]) benutzt. Meerschweinchen wurde eine beträchtliche Menge virulenter Kultur — bis zu 3 ccm. — injiziert und nach verschiedener Zeit dann Blutproben, meistens aus der Femoral- und Jugularvene entnommen, daraus Kulturen angelegt und parallel mit letzteren Kaninchen mit Meerschweinchenblut geimpft. Sowohl die Quantität der Impfmenge, wie die Zeit zwischen Infektion der Meerschweinchen und der Blutentnahme wurden in der mannigfaltigsten Weise variiert. Die Resultate an Kaninchen blieben stets negativ. Dies Ergebnis, durch eine grosse Versuchsreihe sicher gestellt, giebt nach Biondi die grosse Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb des Meerschweinchenkörpers eine Abschwächung stattgefunden hat.

Sicherer sind die Resultate, die die Abschwächung durch höhere Temperaturgrade ergeben hat. Bereits

A. Fränkel[9]) gelang es, unter dem Einfluss höherer Temperaturen, die Virulenz der Kulturen abzuschwächen und auch qualitativ in ihrer pathogenen Wirkung zu modifizieren. Dieser Effekt tritt ein, gleichviel ob die erhöhte Temperatur auf bereits entwickelte Kulturen einwirkt oder auf im Wachstum begriffene. Ein zweitägiges Wachstum bei 42° C. oder 4—5tägiges Wachstum bei 41° C. schwächt die Virulenz des Pneumokokkus völlig ab. Auch bereits entwickelte Kulturen wurden durch diese Temperaturgrade bei längerer Einwirkung abgeschwächt. Biondi[10]) benutzt auch diese zweite Methode, um Kulturen in ihrer Virulenz zu schwächen. Er experimentierte mit Temperaturen von 41°, 42° und 43° C. und mit jungen, 48 Stunden alten Bouillon-Kulturen, die direkt von Tierblut stammend, in Brüttemperatur gebracht waren, um ihre Entwicklung zu begünstigen. Die Impfungen wurden stets an Mäusen und stets mit derselben Quantität von 0,1 ccm. ausgeführt:

1. Bei 41° zeigten die Kulturen bis zur 70. Stunde keine Abschwächung, Mäuse in Zwischenräumen von 24, 48, 72 Stunden geimpft, starben. Zwischen 80—90 Stunden zeigt sich eine Abnahme der Virulenz, von 2 geimpften Mäusen starb nur eine. Nach 5 Tagen war jede Impfung ohne Erfolg.

2. Bei einer Temperatur von 42° verminderte sich die Virulenz schon nach 24—36 Stunden, während

3. bei 43° 2 Stunden genügten, um eine deutliche Abnahme der Virulenz eintreten zu lassen.

Es zeigt sich also bei Erwärmung auf 41° nach 4 Tagen, bei 42° nach 2 Tagen, bei 43° nach 2 Stunden eine deutliche Abschwächung der Virulenz.

Auch Kruse und Pansini[11]) sahen die Abschwächung der Virulenz beim Pneumokokkus sehr viel schneller eintreten, wenn die Entwicklung der Kulturen in Temperaturen über 40° eintritt.

Die bei anderen pathogenen Bakterien bereits gefundene abschwächende Kraft des Sonnenlichtes und die Abschwächung der Virulenz durch Austrocknen ist vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. Ich fasse diese beiden abschwächenden Einflüsse bei der Abhandlung zusammen, weil die einschlägigen Arbeiten sich ausnahmslos mit beiden beschäftigen.

Foá und Bordoni-Uffreduzzi[12]) hatten bereits 1887 die Widerstandsfähigkeit des Diplokokkus sowohl in Kultur als auch im Blute gegenüber dem Eintrocknen bei höherer Temperatur untersucht und gefunden, dass sich die Bakterien fern vom Tageslicht getrocknet bis zum 45. Tage lebend und virulent erhalten hatten. Einen Massstab für die Virulenz, ob dieselbe sich auf gleicher Höhe erhalten habe oder abgeschwächt gewesen ist, geben die Autoren nicht an.

Guarnieri[13]) beobachtete, dass sowohl das zerstreute, wie das direkte Sonnenlicht und besonders das letztere auf Kulturen des Pneumokokkus eine bedeutende, abschwächende Wirkung ausübt, und dass durch langsames Trocknen an der Luft bei 37° in dem an Diplokokken reichen Blute ein bemerkenswerter Verlust der Virulenz eintritt, während bei schnellem Trocknen im Trockenapparat mit Schwefelsäure die Virulenz bis zum 4ten Monat bewahrt bleibt. Diesen Beobachtungen entgegengesetzt sind die von Patella[14]), dem es gelang durch schnelles Trocknen bei 38° eine, sehr bald in völligen Verlust der Virulenz übergehende, Abschwächung zu erreichen. Auch bei 17°—18° C. im Trockenschrank mit Schwefelsäure wurde die Virulenz bedeutend herabgesetzt.

Bordoni-Uffreduzzi[15]) widmete seine Aufmerksamkeit mehr der Feststellung der Widerstandsfähigkeit des pneumonischen Virus, wie es von Kranken mit dem Sputum abgesondert wird, gegenüber der Einwirkung des Trocknens

und des diffusen, sowie direkten Sonnenlichtes. Er fand eine grosse Widerstandsfähigkeit des pneumonischen Virus gegenüber diesen physikalischen Faktoren, konnte aber, wenn auch erst nach längerer Zeit, eine deutliche Abschwächung konstatieren. Tabellen geben eine genaue Uebersicht.

Um eine Wiedergewinnung und Steigerung der Virulenz zu bekommen, übertragen Kruse und Pansini[16]) grössere Dosen von einem empfänglichen Tiere zum anderen und hatten thatsächliche Erfolge. Diese Erfolge belegen sie durch genaue Protokolle, deren eines wegen seiner schlagenden Deutlichkeit hier Platz finden mag:

Einer grossen grauen Maus wird 1 ccm einer für Kaninchen in grössten Dosen gänzlich unschuldigen Kultur intraperitoneal injiziert. Das Tier stirbt nicht, wird nach 3 Tagen getötet. Während die Platten wenig Microorganismen im Blute ergeben, zeigt die Bouillonkultur ein flockiges Praecipitat von Diplokokken.

Mit einer dieser Flocken wird eine Maus subkutan geimpft. Tod nach 3 Tagen. Bouillonkultur ergiebt Diplokokken. Danach ein kleines Kaninchen mit 15 ccm intraperitoneal und mit 5 ccm subkutan geimpft. Tod nach 24 Std. an intensivster Septikämie.

Ein Tropfen seines Blutes tötet ein zweites kleines Kaninchen in 2 Tagen an Septikämie.

Von diesem wird ebenfalls mit 1 Tropfen ein mittelgrosses Kaninchen infiziert. Tod nach zwei Tagen.

Anderer Art sind die Virulenzsteigerungen, die Monti[17]) und Klein[18]) erreicht haben. Monti hat für den Pneumokokkus die interessante Beobachtung gemacht, dass seine Virulenz verstärkt werden könne, wenn er zu gleicher Zeit mit Stoffwechselprodukten des Proteus vulgaris empfänglichen Tieren eingeimpft werde, hat also gefunden, was andere Forscher für viele andere pathogene Bakterien

gefunden haben: eine indirekte Steigerung der Virulenz durch Mischinfektion.

Mosny[19]) untersuchte den Einfluss, den Begleitbakterien auf den Pneumokokkus ausüben, speziell den Einfluss des Staphylokokkus pyogenes aureus. Sowohl die angewandte Kultur des Pneumokokkus wie die des Staphylokokkus waren nur schwachvirulent. Mosny unternahm seine Versuche so, dass er entweder gleichzeitig oder 24 Stunden später den Aureus mitverimpfte. In beiden Fällen trat eine deutliche Steigerung der Virulenz ein, die sich durch den schnellen Tod der Versuchstiere ergab, während die Controlltiere sehr viel später oder garnicht eingingen.

Klein impfte abgeschwächte Kulturen in die Rosenthal-Schultz'sche flüssige Mischung von Alkalialbuminat und Bouillon ein (Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1888 B. IV. S. 314) und erhielt wieder vollvirulentes Material. Hier scheint in der That eine wirkliche Wiedergewinnung der Virulenz eingetreten zu sein, wahrscheinlich zusammenhängend mit der erhöhten Alkaleszenz, wie ja auch Fränkel das Vorhandensein einer schwachen, aber deutlichen Alkaleszenz als fördernd für die Haltbarkeit der Virulenz der Kulturen angegeben hat.

Litteratur.

1. Weichselbaum: Über die Aetiologie der akuten Lungen- und Rippenfellentzündungen Wiener med. Jahrbücher. Neue Folge 1886 p. 483—554.
2. A. Fränkel: Weitere Beiträge zur Lehre von den Microkokken der genuinen und fibrinösen Pneumonie. Zeitschr. f. klin. Medizin. B. XI. 1886. H. 5 u. 6.
3. Dr. Biondi: Die pathogenen Microorganismen des Speichels. Zeitschrift für Hygiene 1887. B. II. S. 195.
4. Dr. Bordoni-Uffreduzzi: Zeitschrift f. Hygiene 1888. B. IV.
5. Guido Banti: Pneumococco e Diplococco capsulato. Lo Sperimentale T. 63. 1889. p. 138. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1889. Bd. VI. S. 30.

6. Klein: Ein Beitrag zur Aetiologie der croupösen Pneumonie. Centralbl. f. Bakt. u. Paras. 1889. B. VI. S. 625.

7. Dr. Kruse und Dr. Pansini: Untersuchungen über den Diplokokkus pneumoniae und verwandte Streptokokken. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionsk. 1892. B. XI. S. 279 ff.

8. Biondi l. c.

9. A. Fränkel: Bakteriologische Mitteilungen. T. I. Zeitschr. für klin. Med. B. X. 1889. H. 5. u. 6.

10. Biondi l. c.

11. Kruse-Pansini l. c.

12. Foà e Bordoni-Uffreduzzi: Sulla eziologia della meningite cerebrospinale epidemica. Archivo per le scienze mediche Vol. XI. 1887. p. 385. (Als Citat in dem sub 15 angeführten Artikel).

13. Guarnieri: Studi sull' etiologia della polmonite. Atti della R. Academia medica di Roma. 1888—89 p. 97. (Citat in dem sub 15 angeführten Artikel).

14. Patella: Ricerche batteriologiche sulla polmonite crupate. Atti della R. Academia medica di Roma 1888—89. p. 447. (Als Citat in dem sub 15 angeführten Artikel).

15. Bordoni-Uffreduzzi: Über die Widerstandsfähigkeit des pneumonischen Virus in Auswürfen. Centralbl. f. Bakt. u. Paras. 1891. B. X. S. 305 ff.

16. Kruse-Pansini l. c.

17. Monti: Influenza dei prodotti tossici dei saprofiti sulla restituzione della virulenza ai microparassiti attennati. Atti della R. Academia dei Lincei 1887. Vol. II. No. 7.

18. Klein l. c.

19. Mosny: Association du pneumocoque avec le staphylocoque pyogène doré. La semaine médicale 1895. No. 1.

Als letzte in der Reihe der abgehandelten Infektionskrankheiten führe ich die Hundswut, Rabies-Lyssa an, da sie vielleicht durch eine pathogene Bakterienart erzeugt wird. Ihr Krankheitserreger ist noch nicht bekannt, obwohl wir über ihr Wesen und besonders über die biologischen Eigenschaften des sie erzeugenden — uns unbekannten — Virus aufs Genauste unterrichtet sind. Keines der vorher behandelten Bakterien zeigt die Abschwächung und Rückkehr bezw. Steigerung der Virulenz in so hervorragendem

Maasse wie das unbekannte in der Gehirn- und Nervensubstanz suspendierte Virus der Lyssa. Ich glaube deshalb nicht über den Rahmen der Arbeit hinauszugehen, wenn ich auch die Rabies hier in Betracht ziehe.

XVIII. Rabies-Lyssa.

Vor dem Eintritt Pasteur's in das Studium der Wutkrankheit, wusste man zunächst nichts Anderes, als dass der Speichel wutkranker Tiere fähig ist, bei anderen Tieren die Wutkrankheit hervorzurufen. Später erkannte man, dass die Gehirnsubstanz und das Nervensystem Sitz des Infektionstoffes sei.

Pasteur[1]) fand zuerst den Weg der direkten Verimpfung des Wutvirus durch Trepanation in die Gehirnsubstanz. An der Hand von hunderten von Experimenten konnte Pasteur nun zunächst nachweisen, dass die Inkubationsdauer der Krankheit ziemlich kurz und ungefähr immer dieselbe sei. Ungefähr nach 15 Tagen brach bei den trepanierten und geimpften Hunden die Wut aus, durchschnittlich am 20. Tage starben die Tiere. Durch Weiterzüchten im Tierkörper suchte Pasteur nun, die Virulenz des Lyssavirus im Tierkörper zu modifizieren. Es ergab sich, dass das von Hunden genommene Wutvirus auf Kaninchen überimpft, immer dieselbe Wirkung ausübt und stets dieselbe Inkubationsdauer erfordert. Ganz anders aber wird die Wirkung, wenn man das Wutgift von Kaninchen zu Kaninchen in successiver Reihenfolge überträgt. Nach 20—25 Uebertragungen reduziert sich die Inkubationsdauer von 15 Tagen auf 7—8 Tage und bleibt dann während einer sehr langen Reihe von Uebertragungen konstant. Erst nach etwa 80 Uebertragungen sinkt die Dauer der Inkubation nochmals auf 6—7 Tage. Es hat also bei der successiven Uebertragung von Kaninchen zu Kaninchen die Virulenz des Wutgiftes in erheblichem

Maasse zugenommen. Die Inkubationszeit ist von 15 auf 6 Tage zurückgegangen.

Dieses so hergestellte Virus von so hohem Virulenzgrade nannte Pasteur „virus fixe".

Zugleich mit dieser wichtigen Entdeckung machte Pasteur die andere, dass merkwürdiger Weise bei der Uebertragung von Affe zu Affe die Virulenz des Wutgiftes bedeutend abgeschwächt wird. Die Inkubationszeit wird sehr verlängert. Auf diese beiden Thatsachen gründete Pasteur seine Schutzimpfung der Hunde gegen Rabies.

Im Weiteren gelang Pasteur noch eine andere Art der Abschwächung. Stücke von Rückenmarksubstanz von Kaninchen, die an Rabies verendet waren, wurden in sterilisierten Gefässen aufgehängt, deren Boden mit Kali causticum bedeckt waren und dann bei einer Temperatur von 23^0—25^0 C. gehalten. Schon nach 15 Tagen ist die Virulenz der hochvirulenten Stückchen so stark abgeschwächt, dass selbst durch Trepanation auf Tiere überimpft so behandelte Rückenmarksubstanz keine Wut mehr hervorrief.

Pasteur glaubte, dass die trockne Luft nach und nach die Menge pathogener Microben in einem solchen Stück Rückenmark eines an Tollwut verendeten Tieres vermindert und dass also die trockene Luft d. h. ein Minimum von Feuchtigkeit bei den gegebenen Verhältnissen, die Hauptsache der Abschwächung sei. Diese Ansicht ist später als nicht ganz zutreffend von anderen Forschern widerlegt worden, die auch hier die Temperatur als das hauptsächlichste abschwächende Ageus erkannten.

Ich habe die Pasteur'schen Entdeckungen einheitlich zusammengefasst wiedergegeben, weil sie die grundlegenden Arbeiten für alle ferneren Arbeiten und Experimente über das Rabiesgift sind.

Bei der weiteren Bearbeitung dieses Abschnittes werde ich aber die aus den vorigen Kapiteln bekannte Einteilung:

natürliche Abschwächung, künstliche Abschwächung, Rückkehr und Steigerung der Virulenz beibehalten. Babes[2]) beobachtete, dass ein von ihm dargestelltes sogenanntes fixes Virus spontan schon nach 4tägigem Stehen an der Luft in seiner Virulenz abgeschwächt war. Protopopoff[3]) legte, um das Tollwutvirus in seiner reinen Gestalt aufzubewahren, ein Stückchen Rückenmark eines an Tollwut verendeten Tieres — Kaninchens — in sterilisierte Glycerinbouillon und untersuchte nun die Virulenz nach verschiedener Zeitdauer. Er fand als feststehende Thatsache, dass virulente Rückenmarke, die einen erwachsenen Hund nach 6 bis 8tägiger Inkubationszeit bei Impfung durch Trepanation töten können, ihre Virulenz nach 15- 20 Tagen spontan verlieren, wenn sie in Glycerinbouillon bei gewöhnlicher Temperatur von 18—20° C. aufbewahrt werden. Er will damit Pasteurs Ansicht, dass die Trockenheit der Luft das abschwächende Agens sei, widerlegen. Auf die Polemik gehe ich nicht ein.

Dass thatsächlich der Temperatur ein grosser Teil der Mitwirkung hierbei zukommt, haben Bujwid's[4]) Experimente bewiesen. Auch dieser Autor beobachtete eine spontane Abschwächung unter Einfluss der verschiedensten Temperaturen. Es kann nach allen diesen Beobachtungen nicht bezweifelt werden, dass die Virulenz des Wutgiftes eine sehr wenig haltbare und konstante ist. Bujwid fand, dass bei einer Temperatur von 0° die Marksubstanz ihre Virulenz 20—30 Tage bewahrt, und dann eine Abschwächung eintritt. Je höher die Temperatur steigt, desto kürzer wird die Dauer der Virulenz. Bei 15 20° C ist das Rückenmark schon nach 10—20 Tagen fast völlig abgeschwächt.

Da bereits bei der spontanen Abschwächung, der das Wutvirus mehr als irgend welche pathogene Bakterien unterworfen ist, die Temperatur eine solche Rolle spielt, ist es natürlich, dass bei der künstlichen Abschwächung

zuerst als hauptsächlichstes die Virulenz des Wutgiftes abschwächendes Agens die höheren Temperaturgrade in Frage kamen, häufig combinirt mit dem Austrocknen.

Babes[5]) fand, dass Rückenmark, welches durch Erwärmen auf 60—61° seine Virulenz überhaupt verliert, durch Erwärmen auf 58° während verschieden langer Zeit allmählig in seiner Virulenz abgeschwächt wird, und zwar regelmässiger, als dies durch Austrocknen geschieht. In einer umfassenden zweiten Arbeit giebt derselbe Autor[6]) eine genaue Uebersicht über die diesbezüglichen Versuche: 2 gr virulente Rückenmarksubstanz werden mit 4 gr sterilisiertem Wasser sorgfältig verrieben, filtriert und von dem Filtrate 4 gr in einem regulierbaren Wasserbade bestimmten Temperaturen verschieden lange Zeit ausgesetzt. Die Resultate ergeben auf das Schlagendste, dass mittelst höherer Temperatur bei diesem Verfahren die Wirkung des Wutgiftes ziemlich regelmässig abgeschwächt werden kann. Ich füge eine der Tabellen wegen ihrer genauen Uebersicht an:

2	Min.	auf	56°	erwärmte	Emulsion	tötet	1	Kaninchen	am	9.	Tage
4	„	„	„	„	„	„	„	„	„	11.	„
8	„	„	„	„	„	„	„	„	„	12.	„
16	„	„	„	„	„	„	„	„	„	13.	„
24	„	„	„	„	„	„	„	„	„	11.?	„
32	„	„	„	„	„	„	„	„	„	13.	„
60	„	„	„	„	„	„	„	„	„	30.	„

Protopopoff[7]) benutzte so hohe Temperaturgrade bei seinen Abschwächungsexperimenten nicht. Er verzichtet auch bei diesen Abschwächungsversuchen auf die Mithilfe der Austrocknung, um Pasteurs Ansicht zu widerlegen. Rückenmarkstücke eines an Tollwut verendeten Kaninchens, deren Virulenz durch Controlversuche geprüft war, wurden in Glycerinbouillon gelegt und bei einer Temperatur von 35°—36° gehalten. Bereits nach 24 Stunden

macht sich eine Abnahme der Virulenz geltend, die sich durch längere Inkubationsdauer dokumentiert. Emulsionen solcher auf diese Weise behandelten Rückenmarkstückchen Kaninchen durch Trepanation eingeimpft, töteten in dem einen Falle nach 48 Stunden, im anderen Falle nach 44 Stunden Kaninchen schon nicht mehr. Die meisten anderen Forscher schwächten durch Combination von Austrocknen und höheren Temperaturgraden das Wutgift ab. Auch Babes[8]) hat in der bereits angezogenen Arbeit nach Pasteurscher Methode eine Abschwächung erzielt, aber eine Regelmässigkeit dabei nicht erreichen können. Er hing ein 4 cm langes Stück Rückenmark unter allen Cautelen in eine litergrosse sterilisierte Flasche, die 150 gr Kali causticum enthielt und hielt diese im Thermostaten konstant auf 21° C. Die Virulenz wurde mehrfach ausgeprobt und die Tierversuche ergaben, dass von Tag zu Tag die Virulenz abnahm. Ebenso fand A. v. Frisch[9]) durch Austrocknen über Aetzkali bei 20° C eine stetige Abnahme der Virulenz der Rückenmarkstückchen. Nach 14—16 Tagen scheint sie völlig erloschen. Dr. Ernst und Dr. Harold[10]) prüften Pasteurs Angaben nach und bestätigten, dass die Stärke des Virus dadurch herabgesetzt wird, dass man das Rückenmark, in welchem dasselbe enthalten ist, nach seiner Entfernung aus dem Cadaver des Tieres in trockner Atmosphäre bei gleichmässiger Temperatur aufbewahrt.

Helmann[11]) konstatierte, dass das giftige Rückenmark in seinen virulenten Eigenschaften schon nach 24 Stunden eine sehr erhebliche Einbusse erfahren hat, wenn es bei 35°—40° getrocknet wird.

Im Ganzen kann man also, diese Angaben zusammenfassend, sagen, dass das Virus der Rabies sich um so schneller abschwächt, je höher die Temperatur ist, bei der die Austrocknung vor sich geht.

Zugleich mit der Temperatur zusammen untersuchten de Blasi und Russo-Travali[12]) die Einwirkung des diffusen Tageslichtes und fanden, dass diesem in der That auch eine abschwächende Wirkung zukommt. Sie liessen 1 cm lange Markstückchen in sterilen Gläsern bei einer Temperatur von 35—55°, und zwar bei diffusem Tageslichte und im Dunkeln stehen. Ihre Experimente ergaben: Bei 35° und Tageslicht ist bereits nach 60 Stunden die Virulenz so weit abgeschwächt, dass Kaninchen nicht mehr infiziert werden; im Dunkeln trat diese weitgehende Abschwächung erst nach 96 Stunden ein. Bei 55° und Tageslicht war das obige Resultat nach 20 Minuten, im Dunkeln nach 1 Stunde 20 Minuten erreicht. —

Interessant sind die Versuche, die zwei italienische Forscher über die Einwirkung von Blutserum verschiedener Tiere auf die Virulenz des Wutvirus gemacht haben.

Evangelista[13]) fand, dass das Blutserum vom Hunde, also eines für Lyssa empfänglichen Tieres, einen schädigenden Einfluss auf das Wutgift ausübt. Jedoch muss die Zeit der Einwirkung mindestens 26 Stunden betragen. Das Virus erfährt eine progressive Abschwächung, ehe seine Virulenz gänzlich erlischt. 1 Meerschweinchen, welches mit Virus geimpft wurde, das 20 bezw. 22 Stunden in dieser Weise behandelt war, erkrankte nach 11 Tagen; 25stündige Behandlung mit Hundeserum liess die Erkrankung erst am 15. Tage eintreten; 27-, 29-, 30stündig behandeltes Virus war nicht mehr infektiös.

Ferner prüfte Evangelista auch den Einfluss des Taubenblutserums auf das Virus der Rabies, und es zeigte sich, dass die Wirkung eine bedeutend energischere als die des Hundeserums ist, denn bereits nach 15stündigem Einfluss von Taubenblutserum war die Virulenz erloschen.

Poppi[14]) konstatiert, dass die abschwächende Wirkung dem Blutserum von Tieren, die gegen Wut immunisiert

sind, in höherem Masse zukommt: Das Rückenmark an Wut gestorbener Kaninchen wurde mit 10—12 ccm sterilisiertem Wasser verrieben. Je 1 ccm dieser Emulsion wurde mit 6—7 ccm Serum eines immunisierten Hundes oder Kaninchens verdünnt und im Brütofen bei 20—22° durch 60—72 Stunden gelassen. Von dieser Substanz erhielt ein Kaninchen eine Injektion von 10 ccm, was nur leichte Wutsymptome zur Folge hatte.

De Blasi und Russo-Travali[15]) untersuchten verschiedene Chemikalien auf ihre abschwächende Wirkung gegenüber dem Rabiesvirus. Leider stand mir nur ein Referat zur Verfügung, und ich muss mich begnügen, die kurze Bemerkung wiederzugeben, dass es beiden Forschern gelungen ist, durch die verschiedensten Chemikalien in verschieden proc. Lösungen eine Abschwächung und schliesslich Neutralisation des Virus herbeizuführen.

Ebenso zahlreich wie die Versuche, die sich mit der Abschwächung des Rabiesvirus beschäftigen, sind die, die die Steigerung der Virulenz behandeln. Alle bestätigen sie die Pasteurschen Entdeckungen, wenn auch kleine Differenzen sich finden.

Högyes[16]) [17]) stellte aus dem Rückenmarke eines an Strassenwut verendeten Hundes durch Ueberimpfung auf Kaninchen mittelst Trepanation ein in der Virulenz so hoch gesteigertes Virus dar, dass von der 21. Generation ab junge Kaninchen schon am 7.—8. Tage getötet wurden. Auch nach den Angaben einer zweiten Arbeit erreichte er durch Uebertragung von Kaninchen zu Kaninchen eine Steigerung der Virulenz. Als Ausgangsmaterial diente wiederum Mark von einem an Strassenwut verendeten Hunde. Die Inkubationsdauer betrug im Anfang 18 Tage, sank bald auf 12, dann auf 8, und nach der 16. Uebertragung auf 7 Tage. Diese Uebertragung blieb konstant bis zur 77. Generation. Es scheint also nach

allen Anzeichen eine höchste Grenze für die Virulenz zu geben, über die hinaus sie nicht mehr gesteigert werden kann. Die im Verhältnis zu Pasteur's Erfahrungen sehr schnelle Zunahme schreibt der Autor teils der Anwendung junger Kaninchen zu, die überhaupt eine kürzere Inkubationszeit zeigen, teils dem Umstande, dass stets mehrere Kaninchen gleichzeitig geimpft wurden und stets das, welches die kürzeste Inkubationszeit gezeigt hatte, zur Weiterimpfung benutzt wurde.

Ausgehend von einem Fall menschlicher Wut gelang es Babes[18]) nach 18 Passagen ein fixes Virus zu erzeugen, welches dem Pasteurs entspricht. Er verfuhr ebenso wie Högyes, indem er stets mehrere Kaninchen impfte und das Material immer von den Tieren entnahm, welche am schnellsten und charakteristischten erkrankten. —

In einem zweiten Artikel giebt Babes[19]) an, dass es ihm gelungen sei, durch den Körper des Meerschweinchens eine erhöhte Virulenz zu erhalten. Schliesslich hat auch v. Frisch[20]) durch fortlaufende subdurale Uebertragung von virulenter Marksubstanz auf Kaninchen eine Steigerung der Virulenz erreicht, die sich durch eine anfänglich sehr unregelmässige, später regelmässige und stetig zunehmende Inkubationsdauer kennzeichnet. —

Litteratur.

1. Pasteur: Academie des sciences. Séance de 30. Mai 1881. Academie des sciences. Séance de 11. Dez. 1882. Academie des sciences. Séance de 19. Mai 1884.
2. Babes: Ueber die Natur des Wutgiftes (Ungarisch) Orvosi Hetilap. 1886. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1887 B. II S. 188.
3. Protopopoff: Ueber die Hauptursache der Abschwächung des Tollwutgiftes. Orig.-Mitt. Centralbl. f. Bakt. u. Par. B. VI S. 129.
4. Dr. Odo Bujwid: Einige Mitteilungen über Tollwut und Pasteursche Kur. Centralbl. f. Bakt. u Par. 1888 B. III S. 798.
5. Babes l. c.

6. Babes: Studien über die Wutkrankheit. Virchows Archiv B. 110 S. 562 ff.
7. Protopopoff l. c.
8. Babes l. c. 6.
9. v. Frisch: Pasteurs Untersuchungen über das Wutgift und seine Prophylaxe der Wutkrankheit. Orig.-Mit. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1887 B. I S. 80.
10. Dr. Ernst and Dr. Harold: An experimental a recherch upon rabies. The American Journal of the Medical Sciences, edited by J. Minis Hays. 1887 No. 186 p. 321. Ref.: Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1888 B. III, S. 221.
11. Helman: Étude sur les formes furieuses et paralitiques de la rage chez le lapin. Annales de l'Inst. Pasteur 1888 No. 5 p. 278.
12. de Blasi e Russo-Travali: Zweiter Jahresbericht aus dem für Sicilien errichteten Institut zur Heilung der Wut. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1889 Bd. VI S. 29.
13. E. Evangelista: Sul modo di compartasi del siero di sangue di fronte al virus rabico. La Riforma med. 1891 No. 216 p. 781. Ref.: Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1892 B. XII S. 212.
14. Poppi G.: La cura antirabica con un vaccino non virulento. La Riforma med. 1892 No. 128. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1892, B. XII S. 703.
15. de Blasi e Russo-Travali: Ricerche sulla rabia. La Riforma med 1889. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Par. 1889 B. VI S. 651.
16. A. Högyes: Zur Kenntnis des Wutgiftes (Ungarisch). Orvosi Hetilap. 1886 No. 12 u. 47. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde 1887. B. II S. 65.
17. A. Högyes: Le virus rabique des chiens des rues dans ses passages. de lapin à lapin. Annales de l'Inst. Pasteur 1888. No. 3 S. 133.
18. Babes l. c. 6.
19. Babes l. c. 6.
20. v. Frisch l. c.

Fasst man die Resultate, die die zahlreichen oben zitierten Arbeiten geliefert haben, zusammen in einem kurzen Ueberblick und zieht zugleich Schlüsse aus den Zitaten, so kann man ungefähr Folgendes festhalten:

Die pathogene Wirksamkeit ist eine der wandelbarsten Eigenschaften der meisten pathogenen Bakterien. Sie ist

abhängig von zahlreichen, oft kleinlichen Momenten, den verschiedensten äusseren Einflüssen unterworfen und hat — wenigstens für einen grossen Teil der pathogenen Bakterien — bei weitem nicht die Bedeutung, die sie für uns besitzt.

Die Neigung, ihre Virulenz abzulegen, ist bei den verschiedenen Bakterien sehr verschieden. Während einige z. B. der Tuberkelbazillus, der Tetanusbazillus ihre Virulenz sehr lange und oft in erstaunlicher Weise gegenüber äusseren Einflüssen bewahren, geben andere, z. B. der Cholerabazillus, Rotzbazillus, Pneumokokkus ihre Virulenz sehr leicht ab. Schon aus diesen verschiedenen Verhalten kann man den Schluss ziehen, dass die Abschwächung der Virulenz nicht für alle pathogenen Bakterien in derselben Weise erklärt werden kann, und dass die gewonnenen Erfahrungen nicht ohne Weiteres verallgemeinert werden können, wie denn auch vielfach die Resultate der verschiedenen Forscher sich geradezu widersprechen —

Bei den verschiedenen Abschwächungsverfahren kann man nach Flügge (Zeitschr. f. Hyg. B. IV. 1888) 2 Arten der Abschwächung unterscheiden:

I. die natürliche Abschwächung.

II. die künstliche Abschwächung.

Die erstere, die natürliche Abschwächung, kommt nach dem obigen Autor auf folgende Weise zu Stande: Die im lebenden Tiere oder Menschen parasitierenden virulenten Bakterien werden längere Zeit hindurch, während mehrerer Generationen unter anderen Bedingungen als die sind, unter denen sie zu leben pflegen, gezüchtet. Man kann sie entweder auf ein totes, künstlich hergestelltes Nährsubstrat überpflanzen oder sie durch den Körper eines Tieres und zwar einer für den betreffenden Erreger wenig empfänglichen Rasse hindurchschicken. —

Die zweite Art der Abschwächung, die künstliche, kommt zu Stande, indem man die virulenten Bakterien schädigenden Einflüssen aussetzt und zwar entweder kurze Zeit bei sehr intensiver Einwirkung oder längere Zeit bei geringerer Einwirkung. —

Die meisten der abgehandelten pathogenen Bakterien verlieren, auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet, mit der Zeit ihre Virulenz, die einen schnell, oft ganz plötzlich, die anderen langsamer. Die gewöhnliche Erklärung dieses Vorganges ist die, dass die Bakterien sich allmählich an das neue Nährsubstrat gewöhnen und, indem sie eine saprophytische Lebensart annehmen, befähigt werden, das wenig geeignete Nährmaterial besser zu assimilieren, ihren Stoffwechsel entsprechend zu verändern und sich so zu accomodieren, dass sie im lebenden Tiere oder Menschen nicht mehr Fuss fassen können. Damit ist die abgeschwächte Varietät fertig! —

Welchen Grund hat nun diese spontane Abschwächung?—

Eine klare, ganz befriedigende Antwort darauf zu geben, ist heute noch nicht möglich. Wie schon bemerkt, darf die Abschwächung der Virulenz nicht für alle Bakterien in gleicher Weise erklärt werden, und so können hier auch nur einige allgemeine Gesichtspunkte aufgestellt werden, die sich durch einige spezielle Beispiele beleuchten lassen. —

Während man früher den Grund dieser Abschwächung hauptsächlich in einer Erschöpfung des Nährsubstrates an einem wesentlichen Nährstoff suchte, schreibt man jetzt hauptsächlich einigen Stoffwechselprodukten der Bakterien selbst diese Abschwächung zu. Diese Stoffwechselprodukte sind hauptsächlich freie Säure oder eine zu grosse Menge alkalisch reagierender Produkte. Für die pathogenen Bakterien kommt hierbei freie Säure in Betracht, gegen die sich die meisten sehr empfindlich zeigen. So fand Bordoni, dass der Pneumokokkus bei stärkerer Alkaleszenz des

Nährbodens seine Virulenz viel länger bewahrte als auf neutralem Nährboden. Holst konnte durch Zusatz von kohlensaurem Kalk zur Bildung der von den Kokken ausgeschiedenen Säure die spontane Abschwächung der Streptokokkenkulturen aufheben, v. Freudenreich (Annales de l' Just. Pasteur T. I. p. 200) seinen Experimenten über Antagonismus der Bakterien die Thatsache, dass Typhusbazillen in einer Nährflüssigkeit nicht gedeihen, die schon einmal Typhusbazillen ernährt hat. Er nimmt an, dass sie daran durch schädliche Kulturprodukte der vorhergehenden Kultur verhindert werden. Sirotinin (Zeitschr. f. Hyg. B. IV.) zeigt bei seinen Untersuchungen über entwicklungshemmende Stoffwechselprodukte in mannigfach variierten Versuchen, dass eine Wachstumshemmung nur eintritt in Folge Erschöpfung des Nährsubstrates an irgend einem wesentlichen Nährstoff oder durch einige von den Bakterien selbst gebildeten Stoffwechselprodukte, in merklichem Grade und bei zahlreichen Bakterien nur freie Säure oder eine zu grosse Menge alkalisch reagierender Produkte.

Wurde der verbrauchte Nährstoff ersetzt und die überschüssige Säure bezw. Alkali neutralisiert, so zeigte sich gewöhnlich keinerlei Störung in der Entwicklung der Kulturen auf dem alten Substrat. Ist diese letzte Thatsache auch nicht direkt beweisend für die Annahme, dass die Stoffwechselprodukte der Bakterien bei der spontanen Abschwächung eine Rolle spielen, so spricht sie doch im Verein mit den vorhergegangenen Citaten dafür, dass mit einer Entwicklungshemmung naturgemäss auch der Verlust ihrer Eigenschaften Hand in Hand gehen muss. Doch ist anzunehmen, dass bei dieser spontanen Abschwächung auch noch andere uns noch unbekannte Vorgänge mitwirken. Flügge nimmt ausserdem den Gedanken als naheliegend an, „dass bei den Bakterien (analog mit höheren Organismen)

ebenfalls die Neigung vorhanden wäre, zu variieren, d. h. einzelne Individuen von etwas abweichender Beschaffenheit und abweichendem Assimilationsvermögen zu liefern und in Folge einer künstlichen Auslese der variierten Exemplare eine Abschwächung möglich wäre." Wenn sich solche Exemplare, deren Stoffwechsel so eingerichtet ist, dass sie besser saprophytisch leben können, unter den virulenten Bakterien befinden, so werden diese auf künstlichem Nährboden, der ihnen mehr zusagt, fortkommen, bei fortgesetzter Kultur sich vermehren, sodass schliesslich nur eine Kultur von solchen „abgeschwächten" Bakterien vorhanden wäre.

Was die Abschwächung bei der Passage durch den Körper refraktärer und immunisierter Tiere betrifft, so muss man wohl annehmen, dass im Blute dieser Tiere bestimmte Substanzen enthalten sind, welche, wenn sie nicht direkt die Wirkung eines kräftigen Antiseptikums ausüben, doch genügen, um die wichtigsten Ernährungsprozesse zu modifizieren, ihre weitere Entwicklung zu verhindern und damit auch die virulenten Eigenschaften und schliesslich ihr Leben zu vernichten.

Es sei hier der wichtigen Entdeckung von A. Gottstein Erwähnung gethan (Deutsche med. Wochenschr. 1890 No. 24), dass unter Umständen Tiere, die sich gegen einen bestimmten Krankheitserreger refraktär verhalten, durch Einimpfung von Substanzen, die die Blutkörperchen zerstören, für den betreffenden Krankheitserreger empfänglich gemacht werden können. — Es ist dies ein Beweis, dass im Blute Substanzen enthalten sein müssen, die vielleicht nach der erwähnten Art wirken. —

Die zweite Art der Abschwächung, die künstliche Abschwächung wird herbeigeführt durch Einwirkung schädigender Momente:

1. Einwirkung höherer Temperaturen, Austrocknen.
2. Einwirkung der verschiedensten chemischen Agentien,

3. Einwirkung physikalischer Einflüsse: höherer Druck, Tageslicht, Sonnenlicht.

Eine Erklärung der Abschwächung ist hier nicht nötig.

Ueberschaut man alle die Momente, durch deren Einwirkung die Virulenz der pathogenen Bakterien abgeschwächt wird, so findet man ein gemeinsames Merkmal. Bei mässiger Einwirkung schwächen diese Einflüsse die Virulenz ab, bei intensiver Einwirkung töten sie die Bakterien. —

Einige Worte über „Mischinfektion" sollen hier auch Platz finden. —

Viele Forscher haben auf Grund ihrer Beobachtungen die Behauptung aufgestellt, dass die Virulenz abgeschwächter pathogener Bakterien eine direkte Steigerung erfahre resp. zur früheren Höhe zurückkehre, wenn eine Kultur von nicht pathogenen oder eine Kultur eines anderen pathogenen Bakteriums, von denen keine allein den Körper zu infizieren im Stande gewesen wäre, mit verimpft wird. —

Eine ganze Anzahl Beobachtungen machen es wahrscheinlich, dass eine auf diese Art hervorgerufene Virulenzsteigerung abgeschwächter pathogener Bakterien in der That möglich ist. Es findet eine Art Lymbiose statt, wobei die Lebensthätigkeit eines Mikroorganismus den Boden für die gedeihliche Entwicklung des anderen vorbereitet. Der andere Mikroorganismus kann seine pathogene Wirkung auf Grund der Lebensthätigkeit des anderen voller entwickeln. —

Hierfür sprechen die von Peuzo beim Bazillus des malignen Oedems, von Chantemesse und Widal beim Typhusbazillus, vor allen Dingen aber die von Funk angestellten Beobachtungen der Virulenzerhöhung des Diphtheriebazillus durch Mitverimpfung des Streptokokkus pyogenes. Funk konnte diese Virulenzsteigerung aufs Genaueste dadurch nachweisen, dass stets grössere Mengen des Diphtherieheilserums nötig waren, um eine Heilung zu

erzielen, sobald beide Mikroorganismen zur Infektion benutzt wurden. Die zur Heilung nötigen Mengen des Serum waren ein genauer Gradmesser der Steigerung der Virulenz der Diphtheriebazillen.

Ist dieses von Funk angegebene Verfahren auch als beweisend für die oben angegebene Anschauung zu betrachten, so glaube ich doch annehmen zu können, dass in den weitaus meisten Fällen der Mischinfektion eine direkte Virulenzsteigerung des pathogenen Krankheitserregers stattfindet. Einmal erfährt der Organismus durch den zweiten mitverimpften Mikroorganismus oder dessen Stoffwechselprodukte eine Alteration, eine Schwächung in seiner Widerstandsfähigkeit. Es wird eine Infektionspforte geschaffen. Und auf diesem so vorbereiteten Boden kann auch der abgeschwächte pathogene Krankheitserreger Fuss fassen, sich vermehren und zur Allgemeininfektion führen. Für diese Auffassung sprechen vor allen Dingen die von Arloing, Cornevin, Thomas und Kitt angestellten Versuche beim Rauschbrandbazilius, dass abgeschwächte Rauschbrandkulturen wieder vollvirulent wurden, sobald sie mit Milchsäure zusammen injiziert wurden. Das chemische Agens, das allein nur eine Nekrose hervorruft, schafft hier eine Infektionspforte, bereitet das Gewebe so vor, dass auch die abgeschwächten Rauschbrandkulturen darauf sich gedeihlich weiter entwickeln können.

In dritter Linie können aber beide als Mischung verimpften Bakterien unabhängig von einander ihre Einwirkung ausüben, und man kann wohl daran denken, dass die Summation der Wirkungen beider die Mischinfektion bedingenden Bakterien die Schwere der Allgemeininfektion bedingt, wie dies Wassermann (Charité-Annalen, Jahrgang XIX) für den Typhus annimmt. —

Als Resumé kann man sagen: Die Abschwächungsvorgänge der virulenten Bakterien pflegen dann einzutreten,

wenn man die pathogenen Bakterien in Aussenverhältnisse bringt, die ihnen ungünstig sind und ihrer eigentlichen Natur wenig entsprechen. —

Was ist nun das Wesen der Abschwächung? Über diese Frage hat Smirnow im Institute von Flügge zahlreiche Versuche angestellt und gefunden, dass bei der ersten Art der Abschwächung eine erhebliche Wachstumsenergie und eine verminderte Resistenz gegenüber desinfizierenden Mitteln dem Grade der Abschwächung parallel geht. Bei der zweiten Art der Abschwächung liegt eine mehr allgemeine Degeneration des Protoplasmas vor, wie es sich auch nach Smirnows Versuchen bestätigt, dass zwischen den durch das erste und den durch das zweite Abschwächungsverfahren hergestellten Kulturen deutliche Unterschiede in der Wachstumsenergie bestehen.

Bestätigend sind die Befunde von Tizzoni u. Cattani, die abgeschwächte Tetanusbazillen sich schneller und üppiger entwickeln sahen, als virulente. Bordoni-Uffreduzzi bemerkte, dass abgeschwächte Pneumokokkenkulturen ein viel üppigeres Wachstum zeigten wie virulente, was Flügge für die Erysipelkokken beobachtete.

Dagegen sah Behring im Koch'schen Institute zu Berlin abgeschwächte Milzbrandkulturen, die sich in nichts von den pathogenen unterschieden.

So sind trotz des grossen, einschlägigen Materiales, das die Forschungen der letzten Jahre gefördert haben, in der Angelegenheit feste Normen noch nicht gefunden, und sind unsere Kenntnisse in der Frage auch tiefere und eingehendere geworden, so werden doch nur fortgesetzte Forschungen auf diesem Gebiete die vielfachen Widersprüche lösen und uns die Frage von der Abschwächung der Virulenz pathogener Bakterien als wissenschaftlich fest gelegtes Faktum darstellen können. —

Lebenslauf.

Ich, Bernhard Hermann Wilhelm Krickau, wurde am 1. Juni 1868 zu Zirke a. d. Warthe als ältester Sohn des jetzigen Pfarrers em. Krickau zu Zirke und seiner Ehefrau Hermine geb. Freiin v. Eberstein geboren. Den ersten Unterricht erhielt ich in der dortigen Volksschule. Von meinem Vater wurde ich nebenbei zum Besuch des Gymnasiums vorbereitet. Im Oktober 1880 kam ich auf das Königl. Joachimsthal'sche Gymnasium nach Berlin, blieb dort bis 1887, ging dann auf das Königl. Gymnasium nach Meseritz, wo ich Ostern 1889 die Reifeprüfung bestand. Zunächst bezog ich jetzt die Universität Marburg als Student der Theologie, Oktober 1890 ging ich nach Greifswald. Ostern 1891 gab ich das Studium der Theologie auf, ergriff das Studium der Medizin und genügte vom 1. April 1891 bis 1. Oktober 1891 meiner Dienstpflicht mit der Waffe. Am 6. Mai 1893 bestand ich das Tentamen physicum, am 27. November 1895 das medizinische Staatsexamen, am 12. März 1896 das Examen rigorosum.

Während meiner Studienzeit als Mediziner hörte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Docenten:

Arndt, Ballowitz, Gerstäcker, Grawitz, Helferich, Heidenhain, Hoffmann, Krabler, Landois, Limpricht, Löffler, Mosler, Peiper, Pernice, v. Preuschen, Schirmer, Schmitz, Schulz, Solger, Sommer, Strübing.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern spreche ich an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank aus. Insbesondere fühle ich mich verpflichtet, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Mosler, an dessen Klinik ich zwei Monate lang die Stelle eines Volontärarztes bekleidete, Herrn Geheimrat Professor Dr. Pernice und Herrn Prof. Dr. Schirmer, an deren Kliniken ich je einen Monat lang als Volontärarzt thätig war, vor allen Dingen aber Herrn Geheimrat Prof. Dr. Löffler, an dessen Institut ich $1\frac{1}{2}$ Semester lang als Volontär thätig sein durfte, meinen wärmsten Dank auszusprechen. Ich danke meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Löffler, unter dessen Leitung ich mich dieser Arbeit unterzogen habe, auch noch für die vielerlei Anregungen und Ratschläge, mit denen er mich unterstützte, sowie für das rege Interesse, mit dem er meine Arbeit verfolgte. —

Thesen.

I.

Es ist bei der Behandlung Diphtherieerkrankter neben der Serumtherapie stets auch auf die locale Behandlung grosses Gewicht zu legen und dieselbe in keiner Weise zu vernachlässigen.

II.

Die Virulenz ist als eine der wandelbarsten Eigenschaften der pathogenen Bakterien anzusehen.

III.

Bei jeder acuten cystischen Gangrän und progredienten Phlegmone ist einzig ausgedehnte und frühzeitige Inzision indiciert.